

Wolfgang Walter und Klaus-Peter Rueß

Über die Oxydationsprodukte von Thiocarbonsäureamiden, XXIV¹⁾

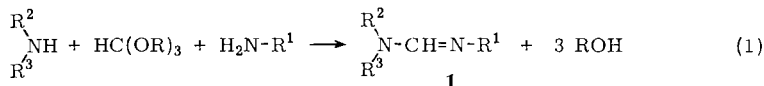
Darstellung der *S,S*-Di- und *S,S,S*-Trioxide trisubstituierter Thioharnstoffe und eine neue Methode zur präparativen Gewinnung trisubstituierter Formamide

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie, Hamburg

(Eingegangen am 13. Februar 1969)

Bei der Oxydation der Thioharnstoffe **2** und **3** entstehen über Thioharnstoff-*S,S*-dioxide **5** die Formamide **1**. — Die Thioharnstoffe **3** werden mit Peressigsäure zu den Sulfonaten („*S,S,S*-Trioxiden“) **7** oxydiert, in denen die Rotation um die C¹—N²-Bindung behindert ist.

Das Verfahren zur Darstellung trisubstituierter Formamide **1** aus Orthoameisensäure-*tri*ester und Aminen²⁾ gemäß (1) verläuft sehr unbefriedigend, wenn R¹, R² und R³ sterisch anspruchsvolle Gruppen sind³⁾. Auch nach anderen Methoden^{4,5)} sind solche Formamide bisher nicht dargestellt worden. In dieser Arbeit wird eine Formamidin-Synthese beschrieben, deren Ausbeuten mit der Sperrigkeit der Substituenten steigen.



In der XX. Mitteil.⁶⁾ war die Bildung einiger *N,N'*-disubstituierter Formamide bei der sauren Hydrolyse der entsprechenden Thioharnstoff-*S,S*-dioxide beschrieben worden. Bei der Oxydation des *N,N'*-Dineopentyl-thioharnstoffs war das *N,N'*-Dineopentyl-formamidin das einzige faßbare Produkt⁶⁾. Auch bei der Oxydation von *N,N'*-Diphenyl-thioharnstoff mit Na₂O₂ tritt *N,N'*-Diphenyl-formamidin in geringer Menge auf⁷⁾.

Bei der Oxydation der trisubstituierten Thioharnstoffe **2** und **3** tritt bei geeigneter Reaktionsführung die Formamidin-Bildung so stark hervor, daß sie präparativ nutzbar wird. Die Thioharnstoffe **2** und **3** (Tabellen 1 und 2) wurden durch Umsetzung der entsprechenden Isothiocyanate mit sekundären Aminen erhalten.

¹⁾ XXIII. Mitteil.: W. Walter und P. M. Hell, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ E. C. Taylor und W. A. Ehrhart, J. org. Chemistry **28**, 1108 (1963).

³⁾ D. L. Harris und K. M. Wellman, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5225.

⁴⁾ H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm und H. Rempfer, Chem. Ber. **92**, 837 (1957).

⁵⁾ M. Seefelder, Chem. Ber. **99**, 2678 (1966).

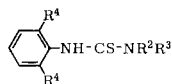
⁶⁾ W. Walter und G. Randau, Liebigs Ann. Chem. **722**, 80 (1969).

⁷⁾ J. Shibasaki, T. Koizumi und S. Matsumura, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi) **88**, 499 (1968).

Tab. 1. Dargestellte Thioharnstoffe 2 $R^1-NH-CS-NR^2R^3$

	R ¹	R ²	R ³	Schmp.	% Ausb.
2a	t-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	58–59°	88
b	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	92–93°	70
c	c-H ₆ H ₁₁	CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	106–108°	86
d	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	59–61°	73
e	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	92–94°	50
f	C ₆ H ₅ -C(CH ₃) ₂ -	CH ₃	CH ₃	74°	70
g	C ₆ H ₅ -C(CH ₃) ₂ -	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	70–75°	65
h	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	74°	85

Tab. 2. Dargestellte Thioharnstoffe 3

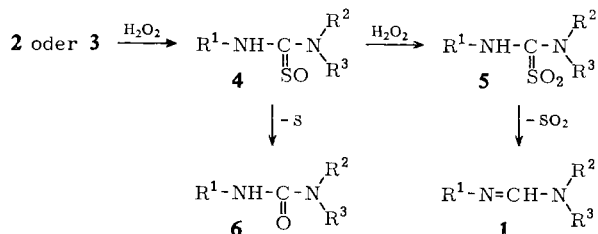


	R ⁴	R ²	R ³	Schmp.	% Ausb.
3a	H	CH ₃	CH ₃	131–133°	95
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	142–143°	95
c	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	122–126°	86
d	i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	169°	90
e	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	161–162°	86
f	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	164–166°	89
g	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	134–136°	92
h	CH ₃	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	141–145°	86
i	CH ₃	CH ₃	t-C ₄ H ₉	instabil	nicht bestimmt

A) Oxydationen mit H₂O₂

Im Vergleich zu den mono- und disubstituierten Thioharnstoffen^{6,8)} erwiesen sich die Thioharnstoffe 2 und 3 bei tiefer Temperatur gegen H₂O₂ als ziemlich reaktionsträge. Bei höheren Temperaturen und höheren H₂O₂-Konzentrationen bildeten die Thioharnstoffe 2a–h und 3a, h und i viel des entsprechenden Harnstoffs 6 neben wenig Formamidin 1 und die Thioharnstoffe 3b–g wenig Harnstoff neben viel Formamidin (vgl. Tab. 3).

Als Zwischenprodukte ließen sich in allen Fällen die Thioharnstoff-S-monoxide 4 und bei den Thioharnstoffen 3b–g auch die Thioharnstoff-S,S-dioxide 5 chromatographisch nachweisen^{6,8)}. Das S,S-Dioxid des Thioharnstoffs 3b konnte in geringer Ausbeute isoliert werden.



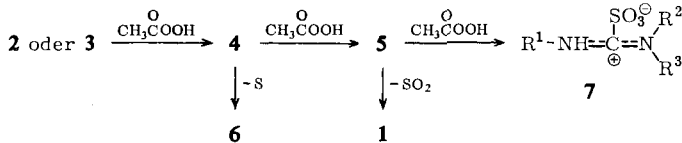
8) W. Walter und G. Randau, Liebigs Ann. Chem. 722, 52 (1969).

B) Oxydationen mit Peressigsäure

Mit dem starken Oxydationsmittel Peressigsäure gelang die Oxydation auch bei -40 bis -50° . Die Thioharnstoffe **2a–g** bildeten je nach Größe der Substituenten das entsprechende Formamidin **1** in guten bis sehr guten Ausbeuten neben wenig Harnstoff (Tab. 3).

Die Thioharnstoffe **3b–g** wurden bei -20° leicht bis zu den Sulfonaten **7** oxydiert (Tab. 4), die Thioharnstoffe **3a, h, i** bildeten die Formamidine.

Als Zwischenstufen der Oxydation konnten auch hier in allen Fällen die Thioharnstoff-*S*-monoxide **4**, bei den Thioharnstoffen **3b–g** auch die *S,S*-Dioxide **5** in zum Teil hohen Konzentrationen chromatographisch nachgewiesen werden. Bei Isolierungsversuchen zersetzten sich die *S*-Monoxide **4** stets zu den Harnstoffen **6**, die *S,S*-Dioxide **5** zu den Formamidinen **1**. Lediglich das *S,S*-Dioxid des Thioharnstoffes **3b** kristallisierte bei der Oxydation in Äthanol zu 80% aus der Reaktionslösung und erwies sich als identisch mit dem durch Oxydation mit H_2O_2 dargestellten Produkt. Es ist in festem Zustand stabil, zerfällt aber in Lösung um so schneller unter Abspaltung von Schwefeldioxid in das Formamidin⁹⁾, je weniger polar das Lösungsmittel ist. Die saure Hydrolyse führt ausschließlich zum Formamidin, die alkalische Hydrolyse hauptsächlich zum Harnstoff. Mit Peressigsäure in Chloroform wird das *S,S*-Dioxid schnell zum Sulfonat („*S,S,S*-Trioxid“) **7** weiteroxydiert.



Tab. 3. Formamidine $\text{R}^1\text{-N}=\text{CH}-\text{NR}^2\text{R}^3$ (**1**) durch Oxydation der entsprechenden Thioharnstoffe **2** oder **3** mit Peressigsäure^{a,b}) oder H_2O_2 ^c)

	R ¹	R ²	R ³	durch Oxydation von	Oxydation mit	Sdp./Torr	Ausb. %
1a	t-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	2a	a)	139°/760	40
b	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	2b	a)	93–96°/15	45
c	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	2c	a)	98–101°/0.1	63
d	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	2d	a)	69–71°/15	67
e	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	2e	a)	74–75°/15	87
f	C ₆ H ₅ -C(CH ₃) ₂ -	CH ₃	CH ₃	2f	a)	132–134°/15	87
g	C ₆ H ₅ -C(CH ₃) ₂ -	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	2g	a)	84–87°/0.1	97
h	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	2h	c)	70–73°/20	35
i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	3a	b)	66–67°/0.1	85
i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	3a	c)	66–67°/0.1	48
j	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	3b	c)	92–94°/1	83
k	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	3f	e)	193–195°/0.1	81
l	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	3h	c)	92–94°/0.1	43
l	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	3h	b)	92–94°/0.1	79
m	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	t-C ₄ H ₉	3i	b)	85–87°/0.15	55

a) Peressigsäure bei -50 bis -60° ; b) Peressigsäure bei -20 bis 0° ; c) H_2O_2 bei 40 – 50° .

9) Ganz analog wird aus der am Stickstoff protonierten Form der Pyridin-sulfinsäure-(2) Schwefeldioxid abgespalten: XXII. Mittel.: *W. Walter* und *P. M. Hell*, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

C) Diskussion

Die Arbeiten von *Walter* und *Randau*^{6,8,10} hatten gezeigt, daß mit steigender Größe der Substituenten bei *N,N'*-disubstituierten Thioharnstoffen die Stabilität der *S*-Monoxide zunimmt und die Darstellbarkeit der *S,S*-Dioxide und Sulfonate („*S,S,S*-Trioxide“) abnimmt. Außerdem wurde festgestellt, daß 2,6-disubstituierte aromatische Reste die Stabilität der *S*-Monoxide und der *S,S*-Dioxide erhöhen. Auch bei den trisubstituierten Thioharnstoffen sind die *S*-Monoxide und *S,S*-Dioxide der Thioharnstoffe **3** deutlich stabiler als die der Thioharnstoffe **2**, aber instabiler als die *S*-Oxide der mono- und disubstituierten Thioharnstoffe. Dies ist wohl auf eine Benachteiligung der Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken in den *S*-Oxiden trisubstituierter Thioharnstoffe zurückzuführen, was sich besonders mit steigender Substituentengröße bemerkbar macht, da dann die *Z*-Form¹¹ **3B** mit zur Thiongruppe *trans*-ständigem Wasserstoff begünstigt wird (vgl. Abschnitt D).

Die Ausbeuten an Formamidin **1** hängen stark von der Stabilität der Zwischenprodukte **4** und **5** ab (Schema S. 2642). Sie liegen um so höher, je stabiler das *S*-Monoxid **4** und je instabiler das *S,S*-Dioxid **5** sind, welche auf dem Reaktionsweg gebildet werden. Da die Stabilität der *S*-Monoxide **4** und die Instabilität der *S,S*-Dioxide **5** mit steigender Substituentengröße zunimmt, gelingt die Darstellung von Formamidinen mit sperrigen Substituenten besonders gut.

Die Wahl der Temperatur und des Oxydationsmittels haben großen Einfluß auf die Ausbeute an Formamidin (Tab. 3). So wählt man bei der Oxydation der Thioharnstoffe **2** niedrige Temperaturen, um die leicht eintretende Harnstoffbildung (**6**) zu verlangsamen, und das starke Oxydationsmittel Peressigsäure, um gleichzeitig die **5**-Bildung zu beschleunigen. Auch bei niedriger Temperatur verläuft dann die Reaktion **5** → **1** so schnell, daß die Sulfonate **7** nie gefaßt werden konnten. Bei den Thioharnstoffen **3b–g**, deren *S*-Monoxide und *S,S*-Dioxide dagegen deutlich stabiler sind, erfolgt unter diesen Bedingungen Weiteroxydation zum Sulfonat **7**. Zur Darstellung der entsprechenden Formamide **1** wählt man hier höhere Temperaturen, um die Reaktion **5** → **1** zu beschleunigen, und das schwache Oxydationsmittel H₂O₂, um die Sulfonat-Bildung zu unterdrücken. Diese Arbeitsweise führt aber nur dann zu guten Formamidin-Ausbeuten, wenn auch unter diesen Bedingungen die Reaktion **4** → **5** noch immer schneller abläuft als die Harnstoffbildung. Diese Voraussetzung ist nicht erfüllt bei dem Thioharnstoff **3a** (verminderte Stabilität des *S*-Monoxids wegen der fehlenden *o*-Substituenten) und den Thioharnstoffen **3h** und **i** (Behinderung der Oxydation zum *S,S*-Dioxid **5** wegen der sperrigen Substituenten R² und R³). Daher wählt man bei diesen Thioharnstoffen mittlere Temperaturen und Peressigsäure.

Die hier beschriebene Formamidin-Synthese ist auch deshalb von Vorteil, weil die Senföle **8a** und **8b** auf den Wegen (2)¹² und (3)^{13,14} oft leichter zugänglich sind als

¹⁰ *W. Walter* und *G. Randau*, Liebigs Ann. Chem. **722**, 98 (1969).

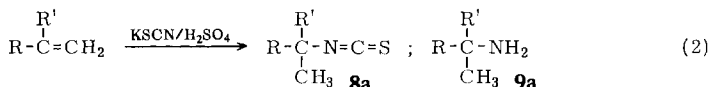
¹¹ Zur Nomenklatur: *J. E. Blackwood*, *C. L. Gladys*, *L. K. Loening*, *A. E. Petrarca* und *J. E. Rush*, J. Amer. chem. Soc. **90**, 509 (1968).

¹² *L. S. Luskin*, *G. E. Gantert* und *W. E. Craig*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4965 (1956).

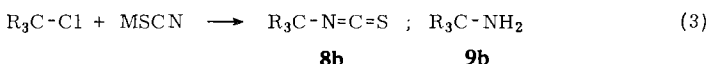
¹³ *R. G. R. Bacon*, *J. Köchling* und *T. A. Robinson*, J. chem. Soc. [London] **1964**, 5600.

¹⁴ *E. Schmidt*, *W. Striewsky*, *M. Seefelder* und *F. Hitzler*, Liebigs Ann. Chem. **568**, 192 (1950).

die entsprechenden primären Amine **9a** und **9b**, wie sie für die bisher bekannten Synthesen benötigt wurden.



R = Aryl, Alkyl; R¹ = Alkyl, H



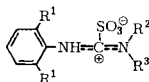
R = CH₃, Ph; M = Ag, K

Die Beschränkung der hier beschriebenen Synthese liegt in der Darstellbarkeit der Thioharnstoffe, die um so schwerer zu erhalten sind, je sperriger die Substituenten sind. Der Thioharnstoff **3i** ist nur bei -20° haltbar, bei Raumtemperatur zerfällt er schnell in das Senföl und Amin.

D) Sulfonate 7 („S.S.S-Trioxide“)

Die in guten Ausbeuten darstellbaren Sulfonate **7b–g** (Tab. 4) sind stabile Verbindungen, die gegenüber den von *Walter* und *Randau*¹⁰⁾ dargestellten Vertretern den Vorteil aufweisen, in den für spektroskopische Untersuchungen üblichen Lösungsmitteln ausreichend löslich zu sein.

Tab. 4. Dargestellte Sulfonate 7

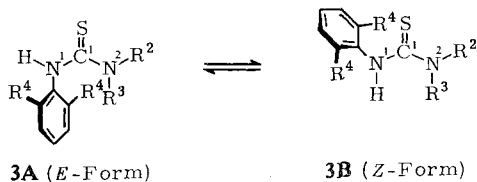


R ¹	R ²	R ³	Schmp. (Zers.)	Ausb. %	$\nu_{\text{S}}\text{SO}$	IR-Banden (cm ⁻¹ , KBr)	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	ν_{NH}	$\nu_{\text{NH}}^{\text{a)}$
7b	CH ₃	CH ₃	257°	80	1055	1265 1230	1640	3200	--
c	C ₂ H ₅	CH ₃	205–208°	79	1041	1244 1228	1630	3192	3183
d	i-C ₃ H ₇	CH ₃	218–220°	56	1045	1270 1255 1235	1630	3192 3150	3210
e	CH ₃	CH ₃	200–202°	83	1051	1259 1039 1243	1613	3180	3205
f	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	195–200°	79	1050	1270 1250 1210	1630	3250	3185
g	CH ₃	CH ₃	194–197°	62	1045	1265 1220	1610	3189 3198	3210

a) In CCl₄; Konzentration 10⁻³ m; 30°; Schichtdicke 1 cm.

Daß in den Sulfonaten **7** eine intramolekulare Wasserstoffbrücke vorliegt, beweisen die Lösungsmittel-IR-Spektren durch das Auftauchen einer breiten NH-Absorptionsbande um 3200/cm, die gegenüber der Bande in den Thioharnstoffen um 200/cm zu kleineren Wellenzahlen verschoben und konzentrationsunabhängig ist.

Die Thioharnstoffe **3a** – **h** zeigen im Bereich der NH-Valenzschwingung zwei Banden, was auf das Vorliegen der Konfigurationsisomeren **3A** und **3B** hinweist.



Die *E*-Form **3A** sollte aus sterischen Gründen im Gleichgewicht um so mehr benachteiligt sein, je voluminöser die Substituenten R^4 , R^2 und R^3 sind. Ordnet man die kürzerwellige Bande der *Z*-Form **3B** zu, wie es Rao et al.¹⁵⁾ in Analogie zur Zuordnung von Russell und Thompson¹⁶⁾ bei sekundären Amiden getan haben, so wird die Vermutung durch die in Tab. 5 wiedergegebenen Ergebnisse bestätigt.

Tab. 5. Isomerenverhältnisse^{a)} der Thioharnstoffe **3**

	R^4	R^2	R^3	Bandenlage [cm ⁻¹]		Isomerenverhältnis ^{a)}	
				<i>Z</i> (cm ⁻¹)	<i>E</i> (cm ⁻¹)	<i>Z</i>	<i>E</i>
3a	H	CH ₃	CH ₃	3428	3392	44	56
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3420	3384	78	22
c	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	3420	3387	89	11
d	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	3424	3388	91	9
e	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	3420	3390	58	42
g	CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	3420	3381	80	20
h	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	3448	—	100	—

^{a)} In CCl₄; Konzentration 10⁻³ *m*; 30°; Schichtdicke 1 cm.

Die ¹H-NMR-Spektren der Sulfonate **7** deuten auf eine Behinderung der Rotation um die C¹—N²-Bindung. Abbild. 1 zeigt für die *N*-Methylgruppen des Sulfonats **7d** bei 37° in CDCl₃ zwei Signale bei τ 7.28 und 6.28 ppm. Die Koaleszenztemperatur liegt in CHBr₃ oberhalb 130°. Für das Sulfonat **7f**, dessen Signale für die Protonen der Benzylgruppen bei τ 6.05 und 4.56 liegen (37° in *o*-Dichlorbenzol), beträgt die Koaleszenztemperatur 110°, was einer freien Aktivierungsenthalpie der Rotation von 18.5 kcal/Mol entspricht.

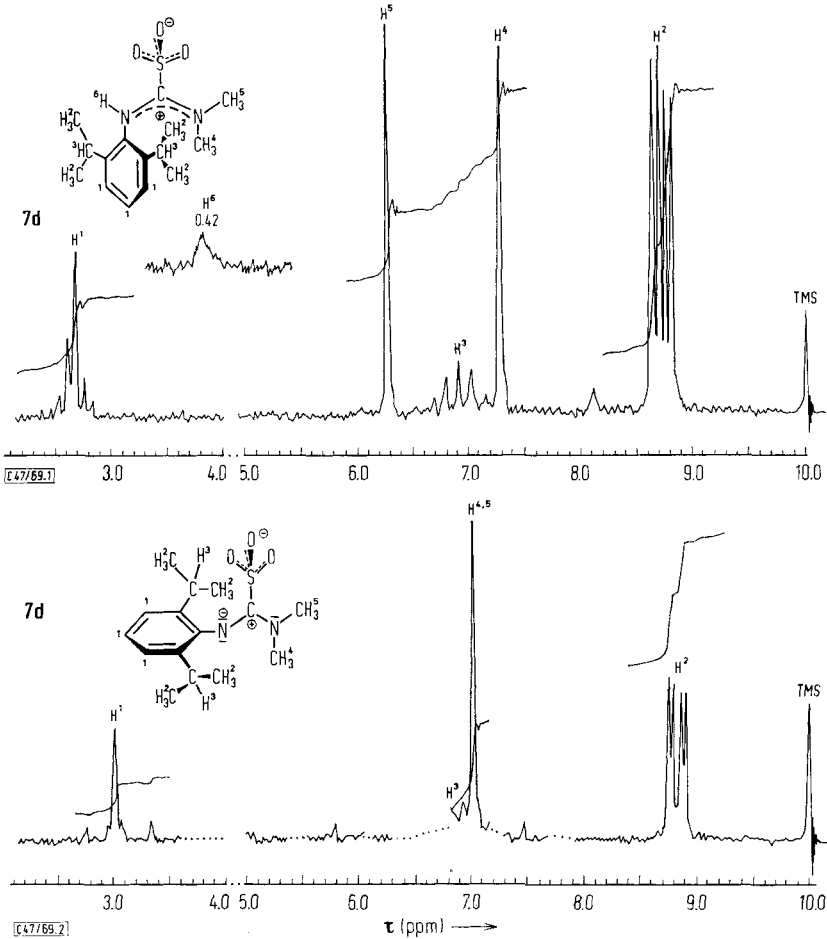
Die Erhöhung der Rotationsschwelle in den Sulfonaten **7** gegenüber den entsprechenden Thioharnstoffen **3**, bei denen die Rotation um die C¹—N²-Bindung bei Gerätetemperatur im Sinne der NMR-Zeitskala^{17, 18)} schnell erfolgt, ist zurückzuführen auf die elektronenabziehende Wirkung der SO₃-Gruppierung im Zusammenspiel mit der Fixierung der einen Molekülhälfte durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke.

¹⁵⁾ R. K. Gosavi, U. Agarwala und C. N. R. Rao, J. Amer. chem. Soc. **89**, 235 (1967).

¹⁶⁾ R. A. Russell und H. W. Thompson, Spectrochim. Acta **8**, 138 (1956).

¹⁷⁾ K. P. Rueß, Diplomarbeit, Univ. Hamburg 1969.

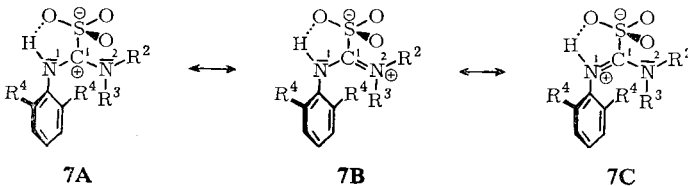
¹⁸⁾ ^{18a)} T. H. Siddall III und W. E. Stewart, J. org. Chemistry **32**, 3261 (1967); ^{18b)} J. Sandström, J. physic. Chem. **71**, 2318 (1967).



Abbild. 1. ^1H -NMR-Spektrum von **7d** in CDCl_3 (37°).

Abbild. 2. ^1H -NMR-Spektrum von **7d** in Methanol/Methylat (37°). Banden und Seitenbanden des Lösungsmittels vernachlässigt.

Es ist anzunehmen, daß durch die Ausbildung der Wasserstoffbrücke zur SO_3 -Gruppe, die als Ganzes nicht in der Ebene des Thioharnstoffgerüsts liegen kann, das ursprüngliche Thioharnstoffgerüst auf dieser Seite so verzerrt wird, daß das freie Elektronenpaar am N^1 -Atom nicht mehr effektiv an der Mesomerie des Gesamtsystems teilnehmen kann. Die Grenzformel **7C** spielt dann gegenüber der Grenzformel **7B** nur eine untergeordnete Rolle.

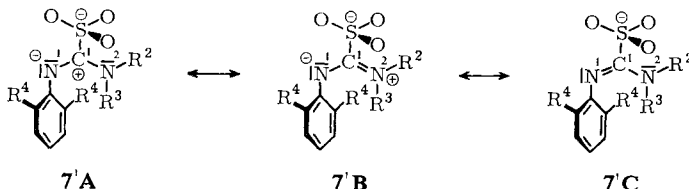


7A

7B

7C

Das NMR-Spektrum des Sulfonats **7d**, aufgenommen in einem Methanol/Methylat-Gemisch, zeigt magnetische Äquivalenz der Methylgruppen am N²-Atom (Abbild. 2). Analoges gilt für die übrigen Sulfonate **7** bei der Aufnahme der NMR-Spektren in basischen Lösungsmitteln¹⁷⁾, in denen die Anionen **7'** (A–C) vorliegen.



In diesen Anionen liegt keine Fixierung der einen Molekülhälfte durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke mehr vor; die freien Elektronenpaare des N¹-Atoms können in starke mesomere Wechselwirkung mit dem übrigen System treten, so daß die Rotationsschwelle um die C¹–N²-Bindung erniedrigt wird^{18b)}.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden mit einem Leitz-Heizmikroskop bestimmt und nicht korrigiert. Lösungsmittel-IR-Spektren und einige KBr-Spektren wurden mit dem Gerät 421 der Firma Perkin Elmer aufgenommen, Routinespektren mit dem Gerät 137 derselben Firma. Kernresonanzspektren wurden mit dem Gerät A 60 der Varian Associates bei 60 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf TMS als inneren Standard bei $\tau = 10$ ppm.

Dünnschichtchromatogramme wurden mit Kieselgel GF₂₅₄ der Firma E. Merck & Co. durchgeführt, Laufmittel CHCl₃/CH₃OH (10:1 v/v). Die Sulfonate wiesen einen höheren *R_F*-Wert auf als die *S*-Monoxide und die *S,S*-Dioxide, aber einen niedrigeren *R_F*-Wert als die Thioharnstoffe und Harnstoffe; die Sulfonate werden mit dem Jod-Azid-Reagenz braun angefärbt. Zum Nachweis der *S*-Monoxide und *S,S*-Dioxide siehe XIX. und XX. Mitteilung^{6,8)}.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die *Isothiocyanate* wurden durch Zersetzung der Triäthylammoniumsalze der Dithiocarbaminsäuren mit Chlorameisensäure-äthylester in CHCl₃ nach *Hodgkins* und *Reeves*¹⁹⁾ dargestellt. Das α,α -Dimethyl-benzylisothiocyanat wurde aus α -Methylstyrol und KSCN¹²⁾, das tert.-Butylisothiocyanat aus tert.-Butylchlorid und KSCN¹⁴⁾ dargestellt.

Methyl-isopropyl-amin war nach *Cassebaum*²⁰⁾ aus Benzaldehyd, Isopropylamin und Dimethylsulfat zugänglich (Ausb. 60%, Sdp. 50–53°).

Methyl-tert.-butyl-amin wurde dargestellt durch Reduktion von *N*-tert.-Butyl-formamid²¹⁾ mit LiAlH₄²²⁾ (Ausb. 80%, Sdp. 70–72°; Lit.²³⁾: Sdp. 73–74°).

19) J. E. Hodgkins und W. P. Reeves, J. org. Chemistry **29**, 3098 (1964).

20) H. Cassebaum, J. prakt. Chem. **35** [4], 131 (1967).

21) J. Moffat, M. V. Newton und G. J. Papenmeier, J. org. Chemistry **27**, 4058 (1962).

22) D. F. Heath und R. Mattocks, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4226.

23) N. Bornick, L. S. Luskin, M. D. Hurwitz, W. E. Craig, L. J. Exner und J. Mirza, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4039 (1956).

Darstellung der Thioharnstoffe 2 und 3: Zur Darstellung der Thioharnstoffe **2e**, **2g** (Tab. 1) und **3i** (Tab. 2) gibt man die entsprechenden *Isothiocyanate* und sekundären *Amine* in äquimolaren Mengen ohne Lösungsmittel zusammen und läßt 2–3 Tage bei Raumtemp. sowie anschließend 2–3 Tage bei -15° stehen, um die Kristallisation zu vervollständigen. Die mit kaltem Petroläther gewaschenen Kristalle werden bei -15° aufbewahrt.

Alle anderen Thioharnstoffe wurden durch Zugabe einer Lösung des *Amins* in Petroläther zu einer Lösung des *Isothiocyanats* in Petroläther bzw. durch Einleiten von gasförmigem Dimethylamin in die Lösung des Isothiocyanats dargestellt. Es sollte vermieden werden, das Reaktionsgemisch zu erwärmen; längere Reaktionszeiten liefern wesentlich sauberere Produkte. Die Thioharnstoffe kristallisieren nach einiger Zeit meist analysenrein aus und können aus CCl_4 , Petroläther ($60-70^{\circ}$) oder Essigester/Petroläther ($60-70^{\circ}$) umkristallisiert werden. Ausbeuten und Schmelzpunkte sind in den Tabellen 1 und 2, Analysenwerte der neu dargestellten Thioharnstoffe in Tab. 6 angegeben (**3i** war für eine Analyse zu unbeständig).

Tab. 6. Analysenwerte der Thioharnstoffe **2** und **3**

	-thioharnstoff*)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysenwerte				
			C	H	N	S	
2b	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -cyclohexyl-	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ (186.3)	Ber.	58.01	9.74	15.04	17.21
			Gef.	57.68	9.55	15.45	17.26
2c	<i>N</i> -Methyl- <i>N,N'</i> -dicyclohexyl-	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}$ (254.4)	Ber.	66.08	10.30	11.01	12.61
			Gef.	66.41	10.27	11.43	12.61
2e	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N'</i> -tert.-butyl-	$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$ (216.4)	Ber.	61.05	11.18	12.95	14.82
			Gef.	60.78	11.02	12.96	14.93
2h	<i>N</i> -Äthyl- <i>N,N'</i> -diisopropyl-	$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ (188.3)	Ber.	57.40	10.71	14.87	17.03
			Gef.	57.96	10.64	14.80	17.14
3b	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -[2.6-dimethyl-phenyl]-	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ (208.3)	Ber.	63.42	7.74	13.45	15.39
			Gef.	63.54	7.80	13.56	15.47
3c	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -[2.6-diäthyl-phenyl]-	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ (236.4)	Ber.	66.05	8.53	11.85	13.57
			Gef.	65.83	8.51	11.96	13.63
3d	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -[2.6-diisopropyl-phenyl]-	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$ (264.4)	Ber.	68.13	9.15	10.59	12.12
			Gef.	68.14	9.26	10.46	12.00
3e	<i>N</i> -Methyl- <i>N'</i> -[2.6-dimethyl-phenyl]- <i>N</i> -benzyl-	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ (284.4)	Ber.	71.78	7.09	9.86	11.27
			Gef.	71.60	7.07	9.89	11.50
3g	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -isopropyl- <i>N'</i> -[2.6-dimethyl-phenyl]-	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ (236.4)	Ber.	66.05	8.53	11.85	13.56
			Gef.	65.79	8.56	11.73	13.57
3h	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N'</i> -[2.6-dimethyl-phenyl]-	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$ (264.4)	Ber.	68.12	9.15	10.60	12.12
			Gef.	67.92	9.07	10.96	12.12

*) Vgl. Tabelle 1 und 2.

Darstellung der Formamidine 1

Oxydation der Thioharnstoffe 2a–g mit Peressigsäure: Die Lösung von 20 mmol des *Thioharnstoffs* in 100–150 ccm Methanol wird mit Trockeneis/Aceton auf -50° abgekühlt, wobei der Thioharnstoff teilweise wieder ausfällt; er löst sich bei der Zugabe von 60–80 mmol *Peressigsäure* (als Lösung in Eisessig) wieder auf. Die Oxydation ist sofort beendet. Man läßt die Lösung auf Raumtemp. erwärmen, engt sie im Rotationsverdampfer auf 20–30 ccm ein, verdünnt mit der doppelten Menge Wasser und extrahiert mehrmals mit Äther, um gebildeten Harnstoff zu entfernen. Dann macht man die wäßr. Phase mit festem NaOH alkalisch, sättigt mit Kaliumcarbonat und nimmt das abgeschiedene *Formamidin* in Äther auf. Nach Trocknen mit Kaliumcarbonat wird der Äther abgezogen und der Rückstand destilliert. Ausbeuten und Siedepunkte sind in Tab. 3, Schmelzpunkte und Analysenwerte der Pikrate in Tab. 7 angegeben.

Oxydation der Thioharnstoffe 3a, h und i mit Peressigsäure: 7 mMol des Thioharnstoffs werden in 30 ccm CHCl_3 bei -20° mit einer Lösung von 20–25 mMol Peressigsäure in Eisessig versetzt. Man läßt auf Raumtemp. kommen, zieht CHCl_3 ab und nimmt den Rückstand mit 50 ccm Wasser auf. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben angegeben.

Oxydation der Thioharnstoffe 2h, 3a, b, f und h mit H_2O_2 : 25 mMol des Thioharnstoffs werden in 75 ccm Methanol bei 20° mit 30 ccm 30proz. H_2O_2 -Lösung versetzt. Im Dünnschichtchromatogramm zeigt sich sofort eine ziemlich hohe *S-Monoxid*-Konzentration. Nach kurzer Zeit beginnt das Methanol zu sieden, und die Lösung wird stark sauer. Nach dem Abkühlen wird mit festem NaOH alkalisch gemacht, das abgeschiedene Amidin in Äther aufgenommen und die äther. Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit K_2CO_3 wird der Äther abgezogen und der Rückstand destilliert. Ausbeuten und Siedepunkte der Formamidine sind in Tab. 3, Schmelzpunkte und Analysenwerte der Pikrate in Tab. 7 angegeben.

Tab. 7. Schmelzpunkte und Analysenwerte der Pikrate der Formamidine **1a** – **m** (vgl. Tab. 3)

Amidin	-formamidin-pikrat	Schmp. des Pikrates	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysenwerte		
				C	H	N
1a	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -tert.-butyl-	205 – 225 ^{a)} (Zers.)	$[\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2]_2\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_8$ (501.6)	Ber. 47.91 Gef. 47.58	7.03 7.04	19.55 19.54
1b	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -cyclohexyl-formamidin	– b)	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$ ^{b)} (154.3)	Ber. ^{b)} 70.08 Gef. 69.25	11.76 11.75	18.16 17.55
1c	<i>N</i> -Methyl- <i>N,N'</i> -dicyclohexyl-	132 – 134 ^{c)}	$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (451.5)	Ber. 53.21 Gef. 53.41	6.41 6.37	15.51 15.52
1d	<i>N,N,N'</i> -Triisopropyl-	117 – 118 ^{c)}	$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (399.4)	Ber. 48.12 Gef. 48.02	6.31 6.31	17.54 17.87
1e	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N'</i> -tert.-butyl-	158 – 162 ^{c)}	$\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (413.4)	Ber. 49.39 Gef. 49.56	6.58 6.69	16.94 17.07
1f	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -[α,α -dimethyl-benzyl]-	153 ^{c)}	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (419.4)	Ber. 51.55 Gef. 51.41	5.05 5.29	16.70 16.65
1g	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N'</i> -[α,α -dimethyl-benzyl]-	116 – 120 ^{c)}	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (475.5)	Ber. 55.57 Gef. 54.93	6.15 6.11	14.73 14.76
1h	<i>N</i> -Äthyl- <i>N',N'</i> -diisopropyl-	130 – 131 ^{c)}	$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (385.4)	Ber. 46.86 Gef. 47.03	6.02 5.99	18.17 18.22
1j ^{c)}	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -[2,6-dimethyl-phenyl]-	210 – 213 ^{c)}	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (405.4)	Ber. 50.37 Gef. 50.07	4.71 4.64	17.28 17.20
1k	<i>N</i> -[2,6-Dimethyl-phenyl]- <i>N',N'</i> -dibenzyl-	130 – 133 ^{c)}	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (557.6)	Ber. 62.47 Gef. 62.63	4.88 4.93	12.56 12.32
1l	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N'</i> -[2,6-dimethyl-phenyl]-	218 – 220 ^{c)}	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (461.5)	Ber. 54.65 Gef. 54.51	5.90 5.91	15.19 15.04
1m	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -tert.-butyl- <i>N'</i> -[2,6-dimethyl-phenyl]-	172 – 175 ^{c)}	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2$ ^{c)} $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (447.4)	Ber. 53.69 Gef. 53.75	5.63 5.67	15.65 15.54

^{a)} Styphnat. ^{b)} Pikrat nicht erhältlich; Analysenwerte für das freie Formamidin, das etwas mit Harnstoff verunreinigt ist. ^{c)} Das NMR-Spektrum des freien Formamidins zeigt folgende Signale: $-\text{CH}-\tau$ 2,86, arom. H 3,05, $\text{C}-\text{CH}_3$ 7,89, NCH_3 7,10 im Verhältnis 1 : 3 : 6 : 6.

Darstellung der Sulfonate 7b–g: 5–7 mMol Peressigsäure (als Lösung in Eisessig) in 15 ccm CHCl_3 werden bei -20° mit 1 mMol Thioharnstoff **3b–g** in 10 ccm kaltem CHCl_3 versetzt. Unter Rühren läßt man langsam auf Raumtemp. kommen, rührt 30 Min. weiter und extrahiert dann 4 mal mit je 10 ccm Wasser. Dann wird die mit Na_2SO_4 getrocknete CHCl_3 -Phase etwas eingengt, mit Essigester versetzt und erneut eingengt, wobei die Sulfonate ausfallen. Die Kristallisation wird bei -15° vervollständigt, **7b** fällt direkt aus dem Reaktionsansatz aus. Die Sulfonate können aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeuten und Schmelzpunkte sind in Tab. 4, Analysenwerte in Tab. 8 angegeben.

Tab. 8. Analysenwerte der Sulfonate 7b–g

	-methylum-sulfonat	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysenwerte			
			C	H	N	S
7b	Dimethylamino-[2.6-dimethyl-anilino]-	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ SO ₃ (256.3)	Ber. 51.54 Gef. 51.74	6.29 6.24	10.93 10.81	12.57 12.47
7c	Dimethylamino-[2.6-diäthyl-anilino]-	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ SO ₃ (284.4)	Ber. 54.91 Gef. 54.66	7.09 7.00	9.85 9.76	11.28 11.52
7d	Dimethylamino-[2.6-diisopropyl-anilino]-	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ SO ₃ (312.4)	Ber. 57.66 Gef. 57.50	7.44 7.82	8.97 8.92	10.26 10.33
7e	[Methyl-benzyl-amino]- [2.6-dimethyl-anilino]-	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ SO ₃ (332.4)	Ber. 61.42 Gef. 61.18	6.06 6.05	8.43 8.53	9.65 9.65
7f	Dibenzylamino-[2.6-dimethyl-anilino]-	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ SO ₃ (408.5)	Ber. 67.62 Gef. 67.30	5.92 5.85	6.86 6.77	7.85 7.70
7g	[Methyl-isopropyl-amino]- [2.6-dimethyl-anilino]-	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ SO ₃ (284.4)	Ber. 54.90 Gef. 54.76	7.09 7.07	9.85 9.82	11.28 11.34

N,N-Dimethyl-*N'*-[2.6-dimethyl-phenyl]-thioharnstoff-*S,S*-dioxid (5, R¹ = 2.6-(CH₃)₂C₆H₃, R² = R³ = CH₃): 0.50 g Thioharnstoff 3b (2.5 mMol) in 50 ccm Äthanol werden bei -20° mit 5 mMol *Peressigsäure*/Eisessig in 10 ccm Äthanol so versetzt, daß die Temperatur nicht über -15° steigt. Schon während der Zugabe des Oxydationsmittels bildet sich ein Niederschlag, der abfiltriert, mit kaltem Äthanol und Äther gewaschen und trockengesaugt wird. Ausb. 480 mg (80%), Schmp. 115–118° unter Zersetzung zum *Formamidin* 1j, das über das Pikrat identifiziert wird.

Das IR-Spektrum zeigt die für ein Thioharnstoff-*S,S*-dioxid typischen Banden⁸⁾ bei 1020, 1080, 1095 und 1640/cm.

C₁₁H₁₆N₂SO₂ (240.3) Ber. C 54.97 H 6.71 N 11.68 S 13.34
Gef. C 55.22 H 6.74 N 11.42 S 13.29

Löst man das *S,S*-Dioxid in CHCl₃ und zieht das Lösungsmittel wieder ab, verbleibt als Rückstand das *Formamidin* 1j, das über das Pikrat identifiziert wird.

Gibt man das *S,S*-Dioxid bei 0° zu einer äquimolaren Menge *Peressigsäure* in CHCl₃, so fällt nach kurzer Zeit das *Sulfonat* 7b aus (Schmp., Analyse und IR-Spektrum). Ausb. 90%.

[47/69]