

## MARKIERTE VERBINDUNGEN XX (1) N,N'-DIARYLHARNSTOFFE AUS N-AROYL-O-PHENYL- CARBAMOYL-HYDROXYLAMINEN

H. Wörkendörfer

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Clausthal, Aussenstelle D-3 Hannover, Am Kleinen Felde 30.  
Received on August 19, 1974.

### SUMMARY

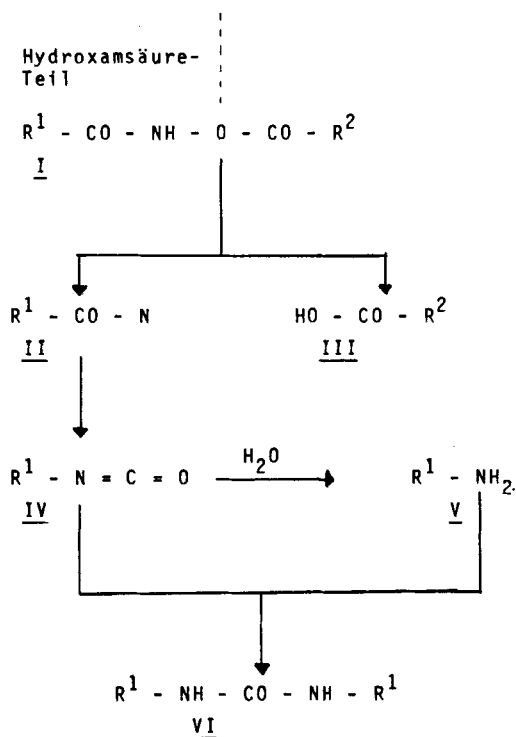
*Decomposition of N-aryloxy-O-arylcarbamoyl-hydroxylamines VII — N-(1-<sup>14</sup>C) benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamine (1y), N-(p-toluyloxy)-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamine (4) and N-Benzoyl-O-(p-tolyl) carbamoyl-hydroxylamine (5) — in various systems yields arylhydroxamic acids X and N, N'-diarylharnstoff-mixtures VI /XII/XIII, what is explained by two reaction paths. The reaction of 1y with aniline or p-toluidine to unlabelled N,N'-diphenylurea or N-phenyl-N'-(p-tolyl) urea is showing that the diarylharnstoff is formed from the amine and the phenylcarbamoyl group of 1y.*

### Zusammenfassung

Die N-Aroyl-O-arylcarbamoyl-hydroxylamine VII — N-(1-<sup>14</sup>C)Benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1y), N-(p-Toluoyl)-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (4) und N-Benzoyl-O-(p-tolyl)carbamoyl-hydroxylamin (5) — liefern bei der Zersetzung in verschiedenen Systemen die Arylhydroxamsäuren X und N,N'-Diarylharnstoff-Mischungen VI/XII/XIII, was mit zwei Reaktionswegen erklärt wird. - Bei der Umsetzung von 1y mit Anilin oder p-Toluidin entstehen nichtmarkierter N,N'-Diphenylharnstoff bzw. nichtmarkierter N-Phenyl-N'-(p-tolyl)harnstoff, was die Bildung der Diarylharnstoffe aus den Aminen und der Phenylcarbamoylgruppe von 1y erklärt.

Im folgenden werden Verbindungsklassen durch römische Ziffern, die einzelnen Verbindungen aber durch arabische Ziffern gekennzeichnet. Dabei tragen nichtmarkierte Verbindungen nur Ziffern, <sup>14</sup>C-markierte Verbindungen Ziffern und x bei <sup>14</sup>C-Markierung, Ziffern und y bei <sup>14</sup>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Markierung.

Nach dem allgemeinen Reaktionsschema 1 führt die Spaltung von O-Acyl-benzhydroxamsäuren I zu Carbonsäuren III, Isocyanaten IV und bei Anwesenheit von Wasser zu Aminen V oder symmetrischen Harnstoffen VI (2,3).



Schema 1: Spaltung von O-Acyl-benzhydroxamsäuren (I)

Die O-Carbamoyl-benzhydroxamsäuren VII sind Verbindungen vom Typ I mit  $\text{R}^2 = \text{NHR}^3$ . Die Übertragung des Reaktionsschemas 1 auf die Spaltung der O-Carbamoyl-benzhydroxamsäuren VII ergibt den Weg A/A<sup>1</sup> in Reaktionsschema 2, der zu den gleichen stickstoffhaltigen Produkten II, IV und V und damit zum gleichen symmetrischen Harnstoff VI wie in Schema 1 führt.

Die Verhältnisse liegen hier aber komplizierter, weil die Spaltung nach A im Schema 2 anstelle der Carbonsäure III in Schema 1 zu einem zweiten stickstoffhaltigen Primärspaltprodukt VIII führt, dessen

Folgeprodukt IX nach  $A^2$  mit IV zum unsymmetrischen Harnstoff XII reagieren kann<sup>(4-6)</sup>.

In Analogie zur Isocyanatbildung aus Carbamoylverbindungen<sup>(7-8)</sup> ist außerdem mit der Spaltung nach B zu rechnen, die zur Benzhydroxamsäure X und über das Isocyanat XI zum symmetrischen Harnstoff XIII führt.

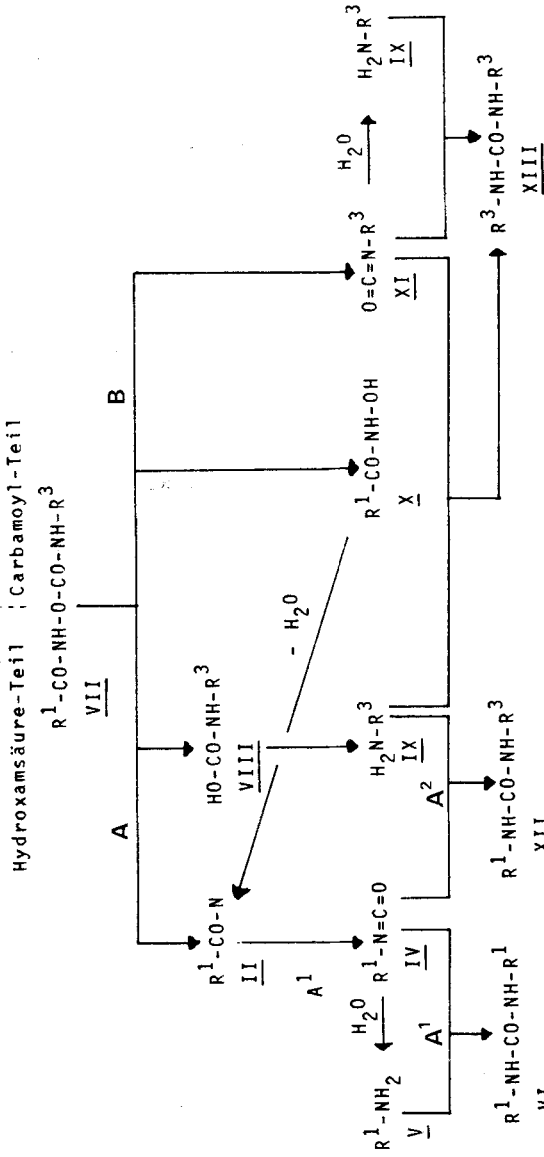
Zur Frage, ob bei der Spaltung der *O*-Arylcarbamoyl-benzhydroxamsäuren VII die Harnstoffe vom Typ VI, XII oder XIII entstehen, liegen folgende Befunde vor:

- 1) Thermische Spaltung von *O*-Carbamoyl-hydroxamsäuren VII mit gleichen Resten  $R^1$  und  $R^3$  führt mit und ohne Lösungsmittel zu den symmetrischen *N,N'*-disubstituierten Harnstoffen<sup>(5,6,9,10)</sup>.
- 2) Die Spaltung der *O*-Carbamoyl-hydroxamsäuren mit dem Benzyl- oder Anisyl-Rest als  $R^1$  und mit dem Phenyl-Rest als  $R^3$  liefert nach Mukaiyama und Nohira<sup>(4)</sup> ohne Lösungsmittel oder in siedendem Toluol/Triäthylamin nahezu quantitativ die unsymmetrischen Harnstoffe XII, was für den Reaktionsablauf nach  $A/A^2$  über IV und IX spricht.
- 3) Nach unseren Untersuchungen mit *N*-(Carbonyl- $^{14}C$ )benzoyl-*O*-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1x)<sup>(11)</sup> tritt in verschiedenen Systemen neben der Spaltung nach A auch Spaltung nach B ein, was durch die Isolierung der (Carbonyl- $^{14}C$ )benzhydroxamsäure (2x) mit der gleichen Molaktivität und des *N,N'*-Diphenyl(carbonyl- $^{14}C$ )harnstoffs (3x) mit geringerer Molaktivität als beim Einsatzprodukt (1x) sichergestellt ist.

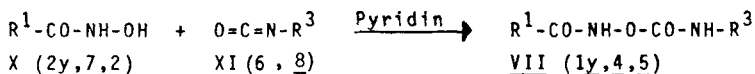
Zur Spaltung der *O*-Carbamoyl-hydroxamsäuren haben wir jetzt weitere Untersuchungen durchgeführt:

- a) mit *N*-(1- $^{14}C$ )Benzoyl-*O*-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1y),
- b) mit *N*-(*p*-Toluoyl)-*O*-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (4) und *N*-Benzoyl-*O*-(*p*-tolyl)carbamoyl-hydroxylamin (5).

Die *O*-Carbamoyl-benzhydroxamsäuren 1y, 4 und 5 werden aus den entsprechenden Hydroxamsäuren und den Isocyanaten nach Schema 3 dargestellt.



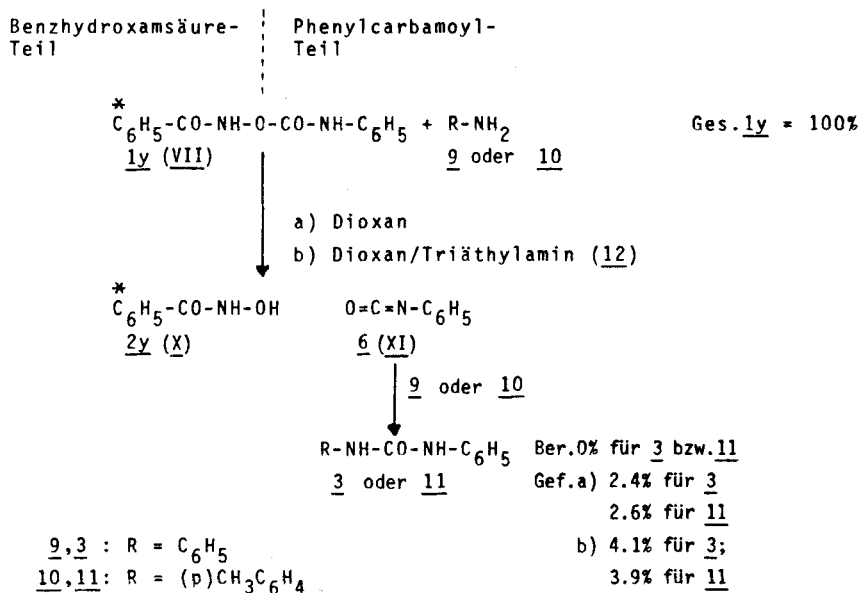
Schema 2: Spaltung von O-Carbamoyl-benzhydroxamsäuren VII



<u>X</u> + <u>XI</u> → <u>VII</u>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
<u>2y</u> + <u>6</u> → <u>1y</u>	* C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>7</u> + <u>6</u> → <u>4</u>	(p)CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>2</u> + <u>8</u> → <u>5</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(p)CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Schema 3: Synthese der O-Carbamoyl-hydroxamsäuren VII

Zu a): Eindeutig liegen die Verhältnisse bei der Spaltung von *N*-(1-<sup>14</sup>C)Benzoyl-*O*-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1y) in Dioxan-Lösung bei Raumtemperatur und Einwirkung von Anilin (9) oder *p*-Toluidin (10). Es fallen *N,N'*-Diphenylharnstoff (3) bzw. *N*-Phenyl-*N'*-(*p*-tolyl)harnstoff (11) mit relativen Molaktivitäten unter 3% und Benzhydroxamsäure (2y) an. Unverändertes 1y mit der Molaktivität des Einsatzmaterials wird zurückgewonnen. Reaktionsschema 4 erklärt die Befunde.



Reaktionsschema 4

Nach Reaktionsschema 4 fangen Anilin bzw. p-Toluidin Phenylisocyanat oder eine Vorstufe davon ab. Dabei entsteht der Diarylharnstoff aus dem Phenylcarbamoylteil von 1 und dem Amin 9 oder 10.

Triäthylamin-Zusätze führen zu den N,N'-Diaryl-harnstoffen 3 und 11 mit relativen Molaktivitäten um 4%. Danach begünstigt Triäthylamin die Diarylharnstoffbildung aus dem Benzhydroxamsäureteil von 1 und dem Amin 9 oder 10 geringfügig.

1y liefert ohne Lösungsmittel bei 200°C und in der Siedehitze der in Tabelle 1 genannten Lösungsmittel, mit und ohne Triäthylamin-Zusatz, N,N'-Di(1-<sup>14</sup>C)phenylharnstoffe (3y) mit den relativen Molaktivitäten von 13 bis 98% (jeweils bezogen auf das Einsatzprodukt 1y).

Tabelle 1: Relative Molaktivitäten (MA) von <sup>14</sup>C-markierten N,N'-Diphenylharnstoffen 3y und 3x aus <sup>14</sup>C-markierten N-Benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylaminen 1y und 1x ohne und mit Triäthylamin (12)

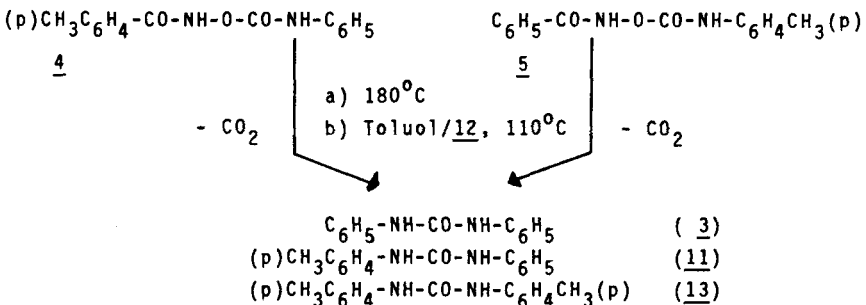
System	rel. MA (%)			
	von <u>3y</u>		von <u>3x</u>	
	mit <u>12</u>	ohne <u>12</u>	mit <u>12</u>	ohne <u>12</u>
<u>1y</u> , 4 min., 200°C		96.3		
<u>1y</u> , 2.5 h, 200°C		97.6		
<u>1x</u> , 3 h, 200°C				65.7*)
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Toluol, 2 h, 110°C		80.7		70.9*)
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Toluol, 4 h, 110°C		90.5		81.8*)
<u>1y</u> /Toluol/ <u>12</u> , 2 h, 110°C	94.8			
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Dioxan, 5.5 h, 100°C		60.5		39.4*)
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Dioxan, 13 h, 100°C		87.9		50.4*)
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Dioxan/ <u>12</u> , 2 h, 100°C	82.6		51.0	
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Dioxan:H <sub>2</sub> O (15:5), 4.5 h, 100°C		12.9		7.4*)
<u>1y</u> oder <u>1x</u> /Dioxan:H <sub>2</sub> O (15.5)/ <u>12</u> , 2 h, 100°C	57.5		39.1	
<u>1y</u> /Dioxan:H <sub>2</sub> O (10:10), 4.5 h, 100°C		27.8		
<u>1y</u> /Dioxan:H <sub>2</sub> O (10:10)/ <u>12</u> , 2 h, 100°C	69.3			

\*) siehe Lit. (11)

Das bestätigt unsere Untersuchungen mit *N*-(Carbonyl-<sup>14</sup>C)benzoyl-*O*-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1x) (11), wonach sich in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen der Benzhydroxamsäureteil und der Phenylcarbamoylteil von 1 in unterschiedlichen Mengen im Diphenylharnstoff 3 wiederfinden. Dabei ist die Anwesenheit von Wasser oder von Triäthylamin (12) entscheidend: Nach den Daten der Tabelle 1 liegt der Beitrag des Benzhydroxamsäureteils von 1 an der Diphenylharnstoffbildung besonders hoch mit Triäthylamin und besonders niedrig mit Wasser.

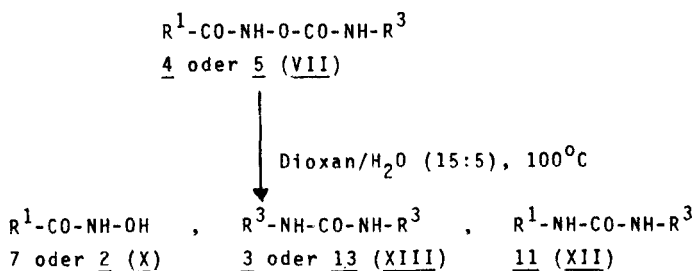
Alleiniges Entstehen des Harnstoffs 3x oder 3y vom Typ XII erfordert gleiche relative Molaktivitäten für 3x und 3y bei entsprechenden Versuchen. Aus der deutlichen Differenz der relativen Molaktivitäten der Harnstoffe 3y und 3x in Tabelle 1 folgt aber, daß neben den Harnstoffen vom Typ XII auch solche vom Typ VI und XIII vorliegen müssen, denn die Differenz der relativen Molaktivitäten von 3y und 3x ist eine Maßzahl für den Molenbruch des Harnstoffs VI im anfallenden Gemisch.

Zu b): Wir erhalten aus *N*-(*p*-Toluoyl)-*O*-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (4) und aus *N*-Benzoyl-*O*-(*p*-tolyl)carbamoyl-hydroxylamin (5) beim Erhitzen ohne Lösungsmittel oder in Toluol/Triäthylamin das gleiche Produkt, das nach Kristallisation aus Toluol bezüglich des Schmelzpunktes mit authentischem *N*-Phenyl-*N'*-(*p*-tolyl)-harnstoff (11) übereinstimmt. Die Dünnschichtchromatogramme unserer aus 4 oder 5 gewonnenen Präparate zeigen jedoch 3 Flecken, nämlich *N,N'*-Diphenylharnstoff (3), *N*-Phenyl-*N'*-(*p*-tolyl)harnstoff (11) und *N,N'*-Di-(*p*-tolyl)harnstoff (13), wobei 11 überwiegt. Reaktionsschema 5 erklärt die Befunde.



Reaktionsschema 5

Die Zersetzung von 4 und 5 (Typ VII) in siedendem Dioxan/ $H_2O$  (15:5) führt dagegen zu unterschiedlichen Reaktionsprodukten, nämlich den Hydroxamsäuren 7 oder 2 (Typ X) einerseits und den Harnstoffgemischen aus 3 und 11 bzw. 13 und 11 (Typ XIII und XII) andererseits (siehe Reaktionsschema 6). Für die Zusammensetzung der Harnstoffgemische gilt:  $\underline{3:11} \approx \underline{13:11} \approx 75:25$ .



<u>VII</u>	$\longrightarrow$	<u>X</u> + <u>XIII</u> + <u>XII</u>	$R^1$	$R^3$
<u>4</u>	$\longrightarrow$	<u>7</u> + <u>3</u> + <u>11</u>	(p) $CH_3C_6H_4$	$C_6H_5$
<u>5</u>	$\longrightarrow$	<u>2</u> + <u>13</u> + <u>11</u>	$C_6H_5$	(p) $CH_3C_6H_4$

### Reaktionsschema 6

Die Isomerisierung (Umamidierung) des unsymmetrischen Harnstoffs XII zu den beiden symmetrischen Harnstoffen VI und XIII dürfte keine bedeutende Rolle spielen, denn Behandlung der Mischungen aus 3 und 13 bei Zersetzungsbedingungen liefert höchstens Spuren 11.

Wir erklären die Spaltung der O-Carbamoyl-hydroxamsäuren VII über den Mechanismus A mit den Primäerspaltprodukten Nitren II und Carbaminsäure VIII und B mit den Primäerspaltprodukten Hydroxamsäure X und Isocyanat XI. Beide Mechanismen laufen gleichzeitig ab, wobei je nach den Reaktionsbedingungen dem einen oder dem anderen das größere Gewicht zukommt. Nach den Untersuchungen nach a) und b) fällt ohne Lösungsmittel oder in Toluol, besonders bei Gegenwart von Triäthylamin, bevorzugt der Harnstoff XII (nach Weg



A<sup>2</sup>) mit allerdings nahezu gleichen Teilen VI (nach A<sup>1</sup>) und XIII (nach B) an. In Dioxan/Wasser erhält man dagegen nach B als Hauptprodukte die Hydroxamsäure X und den Harnstoff XIII; XII (nach A<sup>2</sup>) entsteht hier nur in kleinen Mengen.

Die Untersuchungen sind durch die Unterstützung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie ermöglicht worden. Dafür bedanke ich mich auch an dieser Stelle.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Boberg für die Diskussion und die Unterstützung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

Allgemeines. - Temperaturangaben sind nicht korrigiert. Schmelzpunkte sind nach Tottoli (Apparat von Büchi) bestimmt.

Farbreaktionen auf Benzhydroxamsäure. - Mit FeCl<sub>3</sub>-Lösung, siehe Lit. (11).

Dünnschichtchromatographie = DC. - DC-Alufolie Aluminiumoxid F<sub>254</sub> neutral (Typ E), Schichtdicke 0.2 mm der Fa. Merck, Sichtbarmachen durch UV-Lampe. A) Laufmittel Aceton/Methanol (4:1), R<sub>F</sub>-Werte: 3, 11, 13: ≈ 0.7; 1, 4, 5: ≈ 0.2; 2: ≈ 0.01. B) Laufmittel Chloroform/Äthanol (99:1), Zweifach-DC, <sup>2</sup>R<sub>F</sub>-Werte: 3: 0.57; 11: 0.64; 13: 0.69.

Gaschromatographie = GC. - F6-Gerät der Fa. Perkin-Elmer mit WLD, 2 m Stahlsäule, 3 mm Ø, 20% Siliconöl DC 710 auf Chromosorb W-AW-DMCS, 60 - 80 mesh, Helium als Trägergas, Säulentemperatur 120°C, Einspritzblock 300°C, Empfindlichkeit E<sub>2</sub>.

Kernmagnetische Resonanz = NMR. - 60 MHz-Gerät A60 A der Fa. Varian, Lösungsmittel DMSO, TMS-Standard.

Aktivitätsmessung. - Flüssigkeitsszintillationsspektrometer: Packard Tri-Carb 3375; Szintillatorsystem: 5.0 g PPO + 0.3 g Dimethyl-POPOP in 667 ml Toluol und 333 ml Äthanol. Löscheffekte werden mit der Extrapolationsmethode nach Kirchhoff (12) erfaßt. Mit ca. 20 mg Substanz in 15 ml Szintillatorlösung werden bei jeweils 3 Einwaagen bei markierten Verbindungen 5 mal 10<sup>5</sup> Impulse gemessen; bei inaktiven Verbindungen zählt man 5 mal 100 min.

Arbeitsvorschriften1) (1-<sup>14</sup>C)Benzoessäure-methylester (14y)

14y wird aus der Lösung aus 200  $\mu$ C (1-<sup>14</sup>C)Benzoessäure (Farbwerke Hoechst) und 200 g Benzoessäure in 400 ml CH<sub>3</sub>OH entsprechend Lit. (11) hergestellt. Ausbeute 188 g 14y vom Sdp. 198 - 200°C, Sdp. 199°C nach Lit. (13), GC 1 Peak.

2) (1-<sup>14</sup>C)Benzhydroxamsäure (2y)

2y wird nach Lit. (14) aus 56 g KOH in 140 ml CH<sub>3</sub>OH, 46.5 g H<sub>2</sub>NOH · HCl in 240 ml CH<sub>3</sub>OH und 44 g 14y nach 1) hergestellt. 36 g Kaliumsalz von 2y werden in 150 ml 1.25 n Essigsäure heiß gelöst; es kristallisieren 26 g 2y vom Schmp. 126 - 128°C, Schmp. 125 - 128°C nach Lit. (14). 2y:  $325 \cdot 10^6$  Zerf. · Min.<sup>-1</sup> · Mol<sup>-1</sup>.

3) p-Methylbenzhydroxamsäure (7)

7 wird nach Lit. (14) aus 56 g KOH in 140 ml CH<sub>3</sub>OH, 46.5 g H<sub>2</sub>NOH · HCl in 240 ml CH<sub>3</sub>OH und 50 g p-Methylbenzoessäuremethylester hergestellt. 37 g Kaliumsalz von 7 werden in 160 ml 1.25 n Essigsäure heiß gelöst; es kristallisieren 26 g 7 vom Schmp. 149 - 150°C, Schmp. 154°C nach Lit. (9).

4) N-(1-<sup>14</sup>C)Benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1y)

1y wird nach Lit. (11) aus 15.2 g 2y in 50 ml Pyridin und 13.5 ml Phenylisocyanat dargestellt. Ausbeute 13.7 g 1y, die bei 176 - 177°C unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung schmelzen, wieder erstarren und dann bei 235°C endgültig schmelzen; Zers.-P. 171 - 173°C nach Lit. (15), 180°C nach Lit. (10), Wiedererstarren und Schmelzen bei 232°C nach Lit. (10). DC 1 Fleck.

1y:  $328 \cdot 10^6$  Zerf. · Min.<sup>-1</sup> · Mol<sup>-1</sup>.

5) N-(Carbonyl-<sup>14</sup>C)benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1x)

1x wird nach Lit. (11) aus 2x und Phenylisocyanat hergestellt. 1x:  $64.3 \cdot 10^6$  Zerf. · Min.<sup>-1</sup> · Mol<sup>-1</sup>.

6) N-(p-Toluoyl)-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (4)

4 wird nach Lit. (11) aus 24.6 g 7 in 75 ml Pyridin und 20 ml Phenylisocyanat dargestellt. 28 g 4 in weißen Nadeln, die bei 168°C unter Aufschäumen schmelzen, dann wieder Erstarren und bei 214 - 216°C endgültig schmelzen; Schmp. 175 - 177°C nach Lit. (16). Mit FeCl<sub>3</sub>-Lösung keine Färbung; DC 1 Fleck.

7) N-Benzoyl-O-(p-tolyl)carbamoyl-hydroxylamin (5)

5 wird nach Lit. <sup>(11)</sup> aus 17.9 g 2 in 60 ml Pyridin und 19.0 g p-Tolylisocyanat (8, Fa. Aldrich) dargestellt. 18.2 g 5 in weißen Kristallen, die sich bei 165 - 167°C unter Aufschäumen zersetzen, wieder Erstarren und bei 198 - 215°C endgültig schmelzen. Mit FeCl<sub>3</sub> keine Färbung; DC 1 Fleck.

8) N-Phenyl-N'-(p-tolyl)harnstoff (11)

Man löst 2 g p-Toluidin in 20 ml Dioxan, gibt 2 ml Phenylisocyanat zu und schüttelt um. Man läßt das verschlossene Gefäß 24 h bei Raumtemperatur stehen, dampft dann das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Weiße Nadeln vom Schmp. 221°C, Schmp. 218°C nach Lit. <sup>(17)</sup>. DC 1 Fleck.

9) N,N'-Di(p-tolyl)harnstoff (13) (18)

Man kocht die Mischung aus 21.4 g Toluidin, 6 g Harnstoff und 25 ml Eisessig 90 min. unter Rückfluß, läßt abkühlen und gibt unter Rühren 100 ml H<sub>2</sub>O hinzu. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur stehen, saugt das ausgefallene Produkt ab, wäscht es mit 100 ml H<sub>2</sub>O und kristallisiert 2 mal aus Äthanol um. Schwach rosa gefärbte Nadeln vom Schmp. 273 - 275°C, Schmp. 266 - 267°C nach Lit. <sup>(15)</sup>; DC 1 Fleck.

10) Zersetzung von N-(1-<sup>14</sup>C)Benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1y) zu N,N'-Di(1-<sup>14</sup>C)phenylharnstoff (3y)

3y fällt nach a - f in weißen Nadeln an. Die Dünnschichtchromatogramme zeigen nur einen Fleck. Ausbeuten und Molaktivitäten gelten für die aus Toluol umkristallisierten Produkte.

a) ohne Lösungsmittel

a<sub>1</sub>) In einem Reagensglas werden 0.5 g 1y 4 min. im 200°C heißen Ölbad erhitzt. Man rührt den Rückstand 15 min. mit 2-proz. wäbr. NaOH, saugt ab und wäscht mit H<sub>2</sub>O. Der Filterrückstand wird umkristallisiert.

0.20 g 3y:  $315 \cdot 10^6$  Zerf. · Min.<sup>-1</sup> · Mol<sup>-1</sup>.

a<sub>2</sub>) In einer Sublimierapparatur werden 0.6 g 1y im Ölbad innerhalb von 30 min. auf 200°C erhitzt und dann noch weitere 2.5 h bei dieser Temperatur gehalten. Sublimat und Rückstand werden getrennt umkristallisiert.

0.13 g 3y (Sublimat) :  $323 \cdot 10^6$  Zerf. · Min.<sup>-1</sup> · Mol<sup>-1</sup>

0.28 g 3y (Rückstand) :  $318 \cdot 10^6$  Zerf. · Min.<sup>-1</sup> · Mol<sup>-1</sup>.

b) in Toluol

0.5 g ly werden in 125 ml Toluol  $b_1$ ) 2 h,  $b_2$ ) 4 h unter Rückfluß gekocht. Man saugt nach dem Erkalten jeweils ab, wäscht mit wenig Toluol und kristallisiert um.

0.20 g 3y von  $b_1$ ):  $265 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$

0.20 g 3y von  $b_2$ ):  $297 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$ .

c) in Dioxan

0.9 g ly werden in 20 ml Dioxan 5.5 h unter Rückfluß gekocht. Man entnimmt 10 ml der Reaktionslösung ( $c_1$ ) und kocht den Rest weitere 7.5 h ( $c_2$ ).

Von  $c_1$ ) und  $c_2$ ) wird das Lösungsmittel abgedampft. Man rührt den Rückstand 15 min. mit 2-proz. wäbr. NaOH, saugt ab und wäscht mit  $H_2O$ . Der Filtrerrückstand wird umkristallisiert.

0.12 g 3y von  $c_1$ ):  $199 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$

0.33 g 3y von  $c_2$ ):  $289 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$ .

d) in Dioxan/ $H_2O$  (15:5)

0.8 g ly werden in 15 ml Dioxan + 5 ml  $H_2O$  4.5 h unter Rückfluß gekocht. Man arbeitet wie unter c) auf.

0.20 g 3y:  $42.4 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$ .

e) in Dioxan/ $H_2O$  (10:10)

0.8 g ly werden in 10 ml Dioxan + 10 ml  $H_2O$  4.5 h unter Rückfluß gekocht. Man arbeitet wie unter c) auf.

0.23 g 3y:  $91.3 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$ .

f) mit Triäthylamin-Zusatz

Mit 2 Tropfen Triäthylamin (0.03 - 0.04 g) werden  $f_1$ ) 0.5 g ly in 125 ml Toluol,  $f_2$ ) 0.5 g ly in 20 ml Dioxan,  $f_3$ ) 0.8 g ly in 15 ml Dioxan + 5 ml  $H_2O$ ,  $f_4$ ) 0.8 g ly in 10 ml Dioxan + 10 ml  $H_2O$  2 h unter Rückfluß gekocht. Man arbeitet wie bei den Versuchen b), c), d) und e) auf, wäscht mit verd. Essigsäure und kristallisiert um.

0.30 g 3y von  $f_1$ ):  $311 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$

0.28 g 3y von  $f_2$ ):  $271 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$

0.28 g 3y von  $f_3$ ):  $189 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$

0.30 g 3y von  $f_4$ ):  $227 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min. $^{-1} \cdot$  Mol $^{-1}$ .

11) Zersetzung von N-(Carbonyl-<sup>14</sup>C)benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1x) zu N,N'-Diphenyl(carbonyl-<sup>14</sup>C)harnstoff (3x)

a) mit Triäthylamin-Zusatz

Mit 2 Tropfen Triäthylamin (0.03 - 0.04 g) werden a<sub>1</sub>) 0.5 g 1x nach 5) in 20 ml Dioxan, a<sub>2</sub>) 0.8 g 1x in 15 ml Dioxan + 5 ml Wasser 2 h unter Rückfluß gekocht. Man arbeitet wie unter 10f) auf.  
 0.28 g 3x von a<sub>1</sub>):  $32.8 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min.<sup>-1</sup>  $\cdot$  Mol<sup>-1</sup>  
 0.28 g 3x von a<sub>2</sub>):  $25.1 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min.<sup>-1</sup>  $\cdot$  Mol<sup>-1</sup>.

b) ohne Triäthylamin-Zusatz

siehe Lit. (11).

12) Zersetzung von N-(p-Toluoyl)-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (4) zu N,N'-Diaryl-harnstoffen 3, 11 und 13

a) ohne Lösungsmittel

0.5 g 4 werden in einem Sublimierapparat 20 min. im 180°C heißen Übad gehalten. Nach dem Erkalten wird der Rückstand aus 200 ml Toluol umkristallisiert. 0.28 g feine weiße Nadeln vom Schmp. 218 - 220°C. DC 3 Flecken für 3, 11 und 13. NMR wie unter b).

b) in Toluol

1.0 g 4 werden in 250 ml Toluol und 4 Tropfen Triäthylamin (0.07 - 0.08 g) 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten saugt man das ausgefallene Produkt ab, wäscht es mit wenig Toluol und mit verd. Essigsäure und kristallisiert aus Toluol um. 0.63 g feine weiße Nadeln vom Schmp. 217 - 218°C. DC 3 Flecken für 3, 11 und 13. NMR Singulett für 3H bei  $\delta = 2.30$  ppm (CH<sub>3</sub>), Multipllett für 9 H bei  $\delta = 7.1$  ppm (aromat. H), Signal für 2 H bei  $\delta = 8.4$  ppm (NH).  
 C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 74.31 H 6.24 N 12.38  
 Gef. 74.03 5.87 12.63

c) in Dioxan/H<sub>2</sub>O

1.7 g 4 werden in 30 ml Dioxan + 10 ml H<sub>2</sub>O 4.5 h am Rückfluß gekocht. Man dampft das Lösungsmittel ab, rührt den Rückstand 15 min. mit 80 ml 2-proz. wäbr. NaOH, saugt ab und wäscht mit H<sub>2</sub>O. Der Filtrerrückstand wird aus 200 ml Toluol umkristallisiert. 0.56 g weiße Nadeln vom Schmp. 217 - 225°C. DC 3 Flecken für 3, 11 und 13 (Spuren). NMR Signale bei gleichen  $\delta$ -Werten wie unter b); aus den Integralen ergibt sich 3:11  $\approx$  75:25.

13) Zersetzung von N-Benzoyl-O-(p-tolyl)carbamoyl-hydroxylamin  
(5) zu N,N'-Diaryl-harnstoffen 3, 11 und 13

a) ohne Lösungsmittel

0.5 g 5 werden wie unter 12a) beschrieben behandelt. Nach Aufarbeitung erhält man 0.23 g feine weiße Nadeln vom Schmp. 218 - 228°C. DC 3 Flecken für 3, 11 und 13. NMR wie unter b).

b) in Toluol

1.0 g 5 werden wie unter 12b) beschrieben behandelt. 0.52 g feine weiße Nadeln vom Schmp. 217 - 225°C. DC 3 Flecken für 3, 11 und 13. NMR Singulett für 3 H bei  $\delta = 2.23$  ppm (CH<sub>3</sub>), Multiolett für 9 H bei  $\delta = 7.1$  ppm (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), Signal für 2 H bei  $\delta = 8.4$  ppm (NH).

c) in Dioxan/H<sub>2</sub>O

1.7 g 5 werden wie unter 12c) beschrieben behandelt. 0.38 g weiße Nadeln vom Schmp. 260 - 267°C. DC 2 Flecken für 11 und 13. NMR Signale mit gleichen  $\delta$ -Werten wie unter b); aus den Integralen ergibt sich 13:11  $\approx$  75:25.

14) Reaktion von N-(1-<sup>14</sup>C)Benzoyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamin (1y) mit Anilin (9) und p-Toluidin (10)

Die Lösungen von 1y in Dioxan werden bei Raumtemperatur mit den Aminen 9 oder 10 mit und ohne Zusatz von Triäthylamin in braunen Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen gerührt. Einzelheiten stehen in Tabelle 2. Man dampft das Lösungsmittel ab, rührt den Rückstand 15 min. mit 40 ml 2-proz. wäbr. NaOH, saugt ab, wäscht den Filterrückstand mit 50 ml 1.25 n Essigsäure und kristallisiert aus Toluol um. Feine weiße Nadeln mit den in der Tabelle genannten Schmelzpunkten und Ausbeuten, die sich auf die umkristallisierten Produkte beziehen. Schmp. 238 - 240°C für 3 nach Lit. <sup>(6)</sup>, Schmp. 218°C für 11 nach Lit. <sup>(17)</sup>. Die Dünnschichtchromatogramme, die jeweils nur einen Flecken zeigen, beweisen die Reinheit der Präparate 3 und 11.

Bei Versuch b und c wird das Ausgangsmaterial 1y wie folgt zurückgewonnen: Man säuert das alkalische Filtrat mit verd. Essigsäure an, saugt ab, wäscht mit wenig H<sub>2</sub>O und kristallisiert aus Essigester um.  
 0.05 g 1y von b):  $335 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min.<sup>-1</sup>  $\cdot$  Mol<sup>-1</sup>  
 0.35 g 1y von c):  $325 \cdot 10^6$  Zerf.  $\cdot$  Min.<sup>-1</sup>  $\cdot$  Mol<sup>-1</sup>.

Tabelle 2

Versuchsbedingungen	a	b	c	d
<u>1y</u> [g]	1.0	0.5	1.0	0.5
Dioxan [m]	30	15	30	15
<u>9</u> [g]	2.15	1.08		
<u>10</u> [g]			2.5	1.25
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> [Tropfen]	-	2	-	2
Reaktionszeit [h]	168	90	194	90
Produkt	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>11</u>	<u>11</u>
Ausbeute [g]	0.01	0.21	0.08	0.32
Schmp. [°C]		232-236	215-217	214-216
MA · 10 <sup>6</sup> [Zerf. · Min. <sup>-1</sup> · Mol <sup>-1</sup> ]	7.77	13.50	8.36	12.69

15) Austauschversuche zwischen N,N'-Diphenylharnstoff (3) und  
 N,N'-Di(p-tolyl)harnstoff (13)

a) ohne Lösungsmittel

0.01 g 3 und 0.01 g 13 werden im Ölbad a<sub>1</sub>) 50 min. bei 220°C, a<sub>2</sub>) 3 h bei 185°C erhitzt. Bei a<sub>1</sub>) wird Sublimation und Zersetzung beobachtet, bei a<sub>2</sub>) bleibt die Probe augenscheinlich unverändert. Nach dem Erkalten löst man den Rückstand in 2 ml Aceton und analysiert dünn-schichtchromatographisch. DC von a<sub>1</sub>): 3 Flecken für 3, 11 und 13. DC von a<sub>2</sub>) 2 Flecken für 3 und 13.

b) in Toluol

0.1 g 3 und 0.1 g 13 werden in 50 ml Toluol + 1 Tropfen Triäthylamin b<sub>1</sub>) 4 h, b<sub>2</sub>) 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten läßt man 15 h stehen, saugt das Kristallisat ab, wäscht mit Normalbenzin und trocknet an der Luft. 0.18 bzw. 0.16 g Diarylharnstoff, DC von b<sub>1</sub>): 2 Flecken für 3 und 13. DC von b<sub>2</sub>): 3 Flecken für 3, 11 und 13.

Literaturverzeichnis

- 1) Boberg, F., Wiedermann, R. und Kresse, J. - J. Labelled Compounds [Brüssel] 10: 297 (1974).
- 2) Yale, H.L. - Chem. Reviews 33: 209 (1943).
- 3) Lossen, W. - Liebigs Ann. Chem. 161: 347 (1872).

- 4) Mukaiyama, T. und Nohira, H. - J. org. Chemistry 26:782 (1961).
- 5) Nagarajan, K., Rajappa, S. und Iyer, V.S. - Tetrahedron [London] 23: 1049 (1967).
- 6) Stolberg, M.A., Tweit, R.C., Steinberg, G.M. und Wagner-Jauregg, T. - J. Amer. Chem. Soc. 77: 765 (1955).
- 7) Leuckart, R. und Schmidt, M. - Ber. dtsh. chem. Ges. 18: 2338 (1885);  
Leuckart, R. - J. prakt. Chem. [2] 41: 301 (1890).
- 8) Petersen, S. - Liebigs Ann. Chem. 562: 205 (1949);  
Petersen, S. - Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd. VIII, S. 127, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.
- 9) Hackley, B.E., Jr., Plapinger, R., Stolberg, M. und Wagner-Jauregg, T. - J. Amer. Chem. Soc. 77: 3651 (1955).
- 10) Hurd, C.D. und Bauer, L. - J. Amer. Chem. Soc. 76: 2791 (1954).
- 11) Zörkendörfer, E., Khorgami, M.H. und Boberg, F. - J. Labelled Compounds [Brüssel] 9: 619 (1973).
- 12) Kirchhoff, K. - Privatmitteilung.
- 13) Fieser, L.F. und Fieser, M. - Organische Chemie, S. 970, Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstraße 1965.
- 14) Hauser, C.R. und Renfrow, W.B., Jr. - Org. Synthesis, Vol. II, S. 67.
- 15) Grigat, E. und Pütter, R. - Chem. Ber. 98: 1359 (1965);  
Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen (Erf. Grigat, E. und Pütter, R.) - Deutsche Auslegeschrift 1267208 vom 7. Nov. 1964 [C.A. 69: 86601f (1968)].
- 16) Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. (Erf. Nakanishi, M. und Inamasu, S.) - Japan. Pat. 70 02375 und 70 02376 vom 27. Jan. 1970 [C.A. 72, 100 317 p und 100 321 k (1970)].
- 17) Ingold, C.K. - J. chem. Soc. [London] 125: 87 (1924).
- 18) Petersen, S. - Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd. VIII, S. 151, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.