

WILLY LOGEMANN und DOMINICO ARTINI

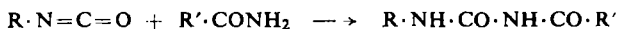
ÜBER DIE EINWIRKUNG VON *N*-SUBSTITUIERTEN SÄUREAMIDEN AUF ISOCYANATE, I

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

(Eingegangen am 13. August 1957)

Es werden die Reaktionsprodukte beschrieben, die sich bei der Einwirkung von Sulfo-isocyanaten auf *N*-Cyclohexyl-formamid bilden. In der Kälte läßt sich eine Verbindung isolieren, deren Konstitution noch nicht eindeutig feststeht. Aus ihr bildet sich in der Wärme unter Kohlendioxyd-Abspaltung ein substituiertes Amidin. Durch Säure oder Alkali wird sie zu einem substituierten Harnstoff verseift. Bei der Reaktion zwischen *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat und *N*-disubstituierten Säureamiden kann man nur die entsprechenden Amidine isolieren.

Isocyanate und Säureamide reagieren miteinander im allgemeinen nach folgender Gleichung unter Bildung von substituierten Harnstoffen¹⁾:



Monosubstituierte Säureamide können die entsprechenden substituierten Harnstoffe bilden, aber vielfach entstehen andere Reaktionsprodukte. So erhielt B. KÜHN¹⁾ bei der Einwirkung von Phenyl-isocyanat auf Benzanilid *N,N'*-Diphenyl-benzamidin und bei der Reaktion zwischen Phenyl-isocyanat und Formanilid *symm.* Diphenyl-harnstoff und Phenyl-isocyanid. Später isolierte P. F. WILEY¹⁾ Benzanilid, als er Phenyl-isocyanat mit *N*-Methyl-benzamid umsetzte.

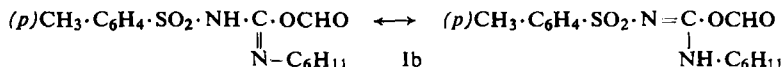
Wir haben die Reaktion zwischen *N*-substituierten Säureamiden und Isocyanaten erneut studiert.

Wenn man *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat, das nach der Methode von KRZIKALLA²⁾ leicht zugänglich ist, mit *N*-Cyclohexyl-formamid zur Reaktion bringt, entwickeln sich Kohlenoxyd und Kohlendioxyd, und es bildet sich ein Gemisch aus verschiedenen Substanzen. Durch Variieren der Versuchsbedingungen ist es uns gelungen, drei Verbindungen rein zu isolieren.

Arbeitet man unterhalb von 0° und in Lösungsmitteln, so entsteht eine Verbindung vom Schmp. 124—126°, die alle Atome der Ausgangssubstanzen noch enthält. Entsprechend der eingangs aufgestellten allgemeinen Gleichung könnte sich *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-*N'*-formyl-harnstoff gebildet haben.



Man könnte diese Verbindung auch als *O*-Formyl-Verbindung formulieren:



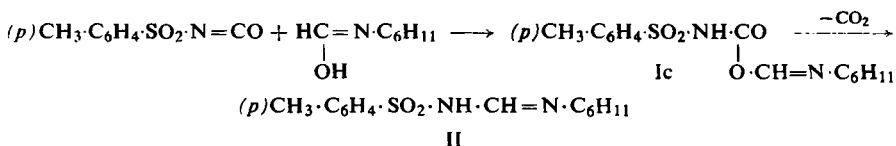
¹⁾ B. KÜHN, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2880 [1884]; 18, 1476 [1885]; O. C. BILLETTER, ebenda 36, 3213 [1903]; P. F. WILEY, J. Amer. chem. Soc. 71, 1310, 3746 [1949] u. a.

²⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK (Erf. H. KRZIKALLA), Dtsch. Bundes-Pat. 817602; C. 1952, 3246.

Entsprechende Isoharnstoff-*alkyl*-äther sind schon von E. HAACK³⁾ beschrieben worden.

Bei der alkalischen und sauren Verseifung der Verbindung vom Schmp. 124—126° bildet sich *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff, was mit der obigen Formulierung durchaus in Einklang zu bringen ist. Wenn man die Substanz aber auf etwa Schmelztemperatur erhitzt, spaltet sich Kohlendioxyd ab, was nicht ohne weiteres verständlich ist. Es entsteht in fast quantitativer Ausbeute *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin (II). Die Konstitution dieser Verbindung ist durch eine Synthese nach der Methode von E. B. KNOTT⁴⁾ aus *N*-Cyclohexyl-isoformamid-methyläther und *p*-Toluolsulfonamid erhärtet worden.

Eine weitere Möglichkeit für die Formamidin-Bildung unter Abspaltung von Kohlendioxyd besteht darin, daß man die Verbindung vom Schmp. 124–126° als Urethan (1c) auffaßt. Es könnten sich folgende Reaktionen abspielen:



Die Verseifung zu *N*-*p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff läßt sich aber nur in umständlicher Weise aus der Urethan-Formulierung ableiten.

Wir sind damit beschäftigt, diese Widersprüche aufzuklären und werden in Kürze darüber berichten.

Wenn man *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat und *N*-Cyclohexyl-formamid ohne Lösungsmittel aufeinander einwirken und die Temperatur auf 20–30° ansteigen läßt, so entwickelt sich neben Kohlendioxyd viel Kohlenoxyd und man kann nach Abtrennung des in Alkali unlöslichen II durch Kristallisation aus Trichloräthylen direkt *N*-*p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff isolieren.

Führt man diese Reaktion in siedendem Toluol als Lösungsmittel aus, ist II das einzige isolierbare Produkt. Durch seine Unlöslichkeit in Alkali läßt es sich auch unter anderen Reaktionsbedingungen leicht abtrennen.

Um den Einfluß der Substituenten am Benzolring auf die beschriebene Reaktion zu prüfen, haben wir auch das *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat mit *N*-Cyclohexylformamid zur Reaktion gebracht.

Zur näheren Charakterisierung des noch nicht beschriebenen *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanates haben wir es mit Butylamin und mit Cyclohexylamin zu *N-p*-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-butyl-, bzw. -*N'*-cyclohexyl-harnstoff umgesetzt. Zum Vergleich haben wir das erstere auch aus *p*-Nitrobenzolsulfonamid und Nitrobutyl-harnstoff in Gegenwart von Kaliumcarbonat⁵⁾, das letztere aus dem Natriumsalz des *p*-Nitrobenzolsulfonamids und Cyclohexyl-isocyanat⁶⁾ synthetisiert.

³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 741 533, CHEM. FABRIK VON HEYDEN A.G.; C. 1944 I, 952.

4) J. chem. Soc. [London] **1945**, 686.

⁵⁾ Vgl. E. HAACK, Amer. Pat. 2385571, CHEM. FABRIK VON HEYDEN A.G.; C.A. 40, 603 [1946].

^{b)} Vgl. S. PETERSEN, Chem. Ber. **83**, 551 [1950].

N-p-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-butyl-harnstoff ist kürzlich auch von L. RAFFA⁷⁾ durch Pyrolyse des Butylaminsalzes des entsprechenden Sulfonylurethan-Derivates erhalten worden.

Das *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat reagiert mit *N*-Cyclohexyl-formamid analog wie das *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat. In Toluol als Lösungsmittel entsteht unterhalb von 0° eine Verbindung vom Schmp. 152–154°, die analog gebaut ist wie die Verbindung vom Schmp. 124–126°, deren Konstitution noch nicht eindeutig festliegt. Sie verliert in der Wärme Kohlendioxyd und geht in *N-p*-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin über. Durch Verseifung entsteht *N-p*-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff. Letztere Verbindung läßt sich nicht direkt aus den Komponenten herstellen, weil das *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat fest ist und bei der Schmelztemperatur sich hauptsächlich Amidin bilden würde.

Wesentliche Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen dem *p*-Toluolsulfonyl- und dem *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat haben wir aus diesen Versuchen nicht ableiten können.

Wenn man an Stelle der Amide der Ameisensäure das *N*-Cyclohexyl-acetamid mit *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat umsetzt, so erhält man sowohl bei Zimmertemperatur als auch beim Erhitzen der Komponenten in Toluol eine Verbindung, die der Analyse nach *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-acetamidin darstellt.

Von den *N*-disubstituierten Säureamiden haben wir das *N*-Dimethyl-formamid und das *N*-Dimethyl-acetamid mit *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat umgesetzt. Bei tiefen Temperaturen und auch in Lösungsmitteln bildet sich unter Kohlendioxyd-Abspaltung leicht *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-dimethyl-formamidin bzw. *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-dimethyl-acetamidin.

Wir danken Herrn Dr. E. HAACK, Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, für anregende Diskussionen, insbesondere zur Formulierung der Verbindung I. Die Analysen sind in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung Dr. E. PELLA) ausgeführt worden. Weiter danken wir Herrn G. VALZELLI für seine experimentelle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Verbindung vom Schmp. 124–126° (I): 22.5 g *N*-Cyclohexyl-formamid in 50 ccm wasserfreiem Toluol wurden bei –10° mit 35.4 g *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat in 20 ccm Toluol versetzt. Nach der Zugabe des Isocyanates ließ man das Reaktionsgemisch sich langsam auf Zimmertemperatur erwärmen. Der ausgefallene weiße Niederschlag (35 g) wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 124–126°. Die Verbindung löste sich in verd. Alkali und konnte mit Säure wieder ausgefällt werden.

$C_{15}H_{20}O_4N_2S$ (324.4) Ber. C 55.53 H 6.22 N 8.64 S 9.88
Gef. C 55.94 H 6.24 N 8.66 S 9.85

N-p-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff

Methode A: Zu 6 g *N*-Cyclohexyl-formamid wurden langsam unter Rühren 8 g *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat hinzugegeben. Unter starker Gasentwicklung erstarrte das Reaktions-

⁷⁾ Il. FARMACO, Ed. Sci. [Pavia] **12**, 98 [1957].

gemisch, dann nahm man mit verdünnter Natronlauge in der Kälte auf, filtrierte vom Ungelösten ab und fällte mit verd. Salzsäure aus. Die Fällung wurde aus Trichloräthylen umkristallisiert. Schmp. 174–176°.

$C_{14}H_{20}O_3N_2S$ (296.4) Ber. C 56.73 H 6.80 N 9.45 Gef. C 56.66 H 6.62 N 9.26

Aus der Trichloräthylen-Mutterlauge ließ sich durch Ausfällen mit Petroläther und anschließendem Umkristallisieren aus Äthanol I isolieren. Schmp. 124–126°.

Methode B: 3 g I wurden 2 Stdn. mit *n* alkohol. KOH erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern entstand ein Niederschlag, der aus Äthanol umkristallisiert wurde; Schmp. 172–174°. Ausb. 1.7 g. *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff wurde auch bei der Verseifung mit methanol. Salzsäure erhalten.

N-p-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin (II)

Methode A: 5 g I wurden in einem langsamen Stickstoffstrom auf 130° erhitzt. Nach Aufhören der lebhaften Gasentwicklung wurde ein Produkt erhalten, das nicht mehr in Alkali löslich war. Schmp. 172–174° nach Umkristallisieren aus Äthanol. Ausb. fast quantitativ.

Dasselbe Produkt entstand, als man *N*-Cyclohexyl-formamid und *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat in äquimolekularen Mengen 4 Stdn. in wasserfreiem Toluol kochte.

$C_{14}H_{20}O_2N_2S$ (280.4) Ber. C 59.97 H 7.19 N 9.99 S 11.43
Gef. C 60.04 H 7.17 N 9.71 S 11.42

Wie die Gasanalyse zeigte, hatte sich nur CO₂, aber kein CO entwickelt.

Methode B: Zur Herstellung von *N*-Cyclohexyl-isoformamid-methyläther⁸⁾ wurden 35 g trockenes Silberoxyd in kleinen Portionen zu einer schwach erwärmten Lösung von 14.1 g *N*-Cyclohexyl-formamid in 42 g Methyljodid hinzugegeben. Nach Zugabe von einem Drittel des Silberoxydes wurde mit Äther verdünnt und schließlich 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen, Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der *N*-Cyclohexyl-isoformamid-methyläther destilliert. Sdp.₁₈ 62–64°.

$C_8H_{15}ON$ (141.2) Ber. OCH₃ 21.98 Gef. OCH₃ 22.79

1.41 g dieses Äthers wurden mit 1.71 g *p*-Toluolsulfonamid in 2 ccm Äthanol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die gebildeten Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 172–174°. Der Misch-Schmp. mit dem nach der Methode A hergestellten Produkt war ohne Depression.

p-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat: In eine Lösung von 30 g *p*-Nitrobenzolsulfonamid in 300 ccm Nitrobenzol wurde bei Siedehitze ein kräftiger Phosgen-Strom eingeleitet. Nach 5–6 Stdn., wenn eine herausgenommene Probe beim Abkühlen kein Nitrobenzolsulfonamid abschied, wurde unter Stickstoff i. Vak. das Nitrobenzol abdestilliert und anschließend das *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat. Sdp.₁ 155–157°. Das Destillat erstarrte beim Abkühlen.

N-p-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-butyl-harnstoff: Äquimolekulare Mengen von *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat und Butylamin wurden unter Kühlung in Benzollösung zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von Petroläther fiel eine Verbindung vom Schmp. 162–164° aus. Diese war identisch mit einem aus *p*-Nitrobenzolsulfonamid und Nitrobutyl-harnstoff in 80-proz. Äthanol bei Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat erhaltenen Produkt.

$C_{11}H_{15}O_5N_3S$ (301.3) Ber. C 43.84 H 5.02 S 10.64 Gef. C 43.91 H 4.97 S 10.63

N-p-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff: Äquimolekulare Mengen von *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat und Cyclohexylamin wurden wie voranstehend umgesetzt. Schmp. 195–197°. Dasselbe Produkt wurde auch erhalten durch mehrstündiges Erhitzen von

⁸⁾ Siehe G. D. LANDER, J. chem. Soc. [London] 83, 417 [1903].

N-Cyclohexyl-isocyanat mit dem Natriumsalz des *p*-Nitrobenzolsulfonamids in wasserfreiem Toluol und anschließendem Ansäuern des entstandenen Salzes.

$C_{13}H_{17}O_5N_3S$ (327.4) Ber. C 47.69 H 5.27 S 9.79 Gef. C 47.74 H 5.10 S 9.76

Verbindung vom Schmp. 152—154°: Analog I aus 5.85 g *N*-Cyclohexyl-formamid in 30 ccm Toluol und 10.5 g *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat in 20 ccm Toluol; Aufarbeitung nach 2 Stdn., Ausb. fast quantitativ; Schmp. 152—154°. Die Verbindung löste sich in verd. Alkali und ließ sich mit Säure wieder ausfällen.

$C_{14}H_{17}O_6N_3S$ (355.4) Ber. C 47.32 H 4.82 S 9.02 Gef. C 47.11 H 4.96 S 8.97

N-*p*-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin: Analog II, A aus 5 g vorstehender Verbindung bei 160°. Das Produkt war unlöslich in Alkali. Ausb. fast quantitativ. Schmp. 214—216°.

$C_{13}H_{17}O_4N_3S$ (311.4) Ber. C 50.15 H 5.50 S 10.30 Gef. C 50.40 H 5.31 S 10.21

N-*p*-Nitrobenzolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff: 3 g vorvorstehender Verbindung vom Schmp. 152—154° wurden in Aceton gelöst und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 196—197°. Das Produkt war mit der aus Cyclohexylamin und *p*-Nitrobenzolsulfonyl-isocyanat hergestellten Verbindung identisch.

N-*p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-acetamidin: 9 g *N*-Cyclohexyl-acetamid, gelöst in wasserfreiem Toluol, wurden mit 12.6 g *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat $1/2$ Stde. unter Rückfluß gekocht, dann wurde mit Petroläther ausgefällt und der Niederschlag aus 70-proz. Essigsäure und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Das Produkt war unlöslich in Alkali und schmolz bei 148—152°. Ein identisches Produkt schied sich aus, als man die Reaktion bei Zimmertemperatur in Benzol ausführte.

$C_{15}H_{22}O_2N_2S$ (294.4) Ber. C 61.19 H 7.52 N 9.52 S 10.89 CH_3 5.11

Gef. C 61.44 H 7.65 N 9.56 S 10.81 CH_3 4.98

N-*p*-Toluolsulfonyl-*N'*-dimethyl-formamidin: 19.7 g *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat wurden bei Zimmertemperatur langsam zu 8.4 g *N*-Dimethyl-formamid gegeben. Unter Gasentwicklung schied sich das Amidin aus. Es wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 133 bis 134°.

$C_{10}H_{14}O_2N_2S$ (226.3) Ber. C 53.07 H 6.23 N 12.38 S 14.17

Gef. C 53.44 H 6.07 N 12.50 S 14.35

N-*p*-Toluolsulfonyl-*N'*-dimethyl-acetamidin: 9.86 g *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat und 4.41 g *N*-Dimethyl-acetamid wurden in 50 ccm Toluol 1 Stde. auf 50—60° erhitzt. Nach starker Gasentwicklung schieden sich beim Abkühlen 10.5 g Kristalle aus; Schmp. 121—124°. Dieselbe Verbindung wurde erhalten, als die Komponenten ohne Lösungsmittel unterhalb von 20° umgesetzt wurden. Unter Gasentwicklung schieden sich sofort Kristalle aus.

$C_{11}H_{16}O_2N_2S$ (240.3) Ber. C 54.97 H 6.71 N 11.66 S 13.34 CH_3 6.26

Gef. C 55.12 H 6.57 N 11.55 S 12.97 CH_3 6.22