

WOLFGANG JENTZSCH und MATTHIAS SEELEDER

N-Monosubstituierte Formamidchloride, III¹⁾

Reaktionen *N*-monosubstituierter Formamidchloride mit nucleophilen Verbindungen

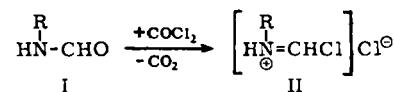
Aus dem Farbenforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG,
Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 15. Juli 1964)

Die aus Formamiden I und Phosgen intermedier gebildeten *N*-monosubstituierten Formamidchloride II reagieren mit nucleophilen Partnern, so mit Harnstoffen III zu *N*-Carbamoyl-formamidiniumchloriden IV bzw. mit Indolen zu Indol-aldehyden-(3).

N-Monosubstituierte Formamidchloride sind labile Verbindungen. Sie können nach zwei Richtungen reagieren. Nach ihrer Entstehung aus einem *N*-monosubstituierten Formamid und Phosgen kondensieren sie spontan zu *N,N'*-disubstituierten *N*-Dichlormethyl-formamidiniumchloriden²⁾, und mit Basen gehen sie unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in die Imidchloride über³⁾. Eine Umsetzung *N*-monosubstituierter Formamidchloride lässt sich deshalb nur mit starker nucleophilen Reaktionspartnern erreichen, die zudem unmittelbar bei der Bildung der Formamidchloride für die Weiterreaktion zur Verfügung stehen müssen.

Wir haben zunächst Harnstoffe in die Reaktion eingesetzt, weil sie den Formamiden verwandt sind und ihre Reaktionsfreudigkeit gegenüber *N,N'*-disubstituierten Formamidchloriden bekannt ist⁴⁾. Die Reaktion verläuft, wenn man Phosgen bei 20 bis 50° auf eine Lösung des Formamids I und Harnstoffs III einwirken lässt, zu *N*-Carbamoyl-formamidiniumchloriden IV (Tab.).



Der Strukturbeweis für IV lässt sich einfach führen, indem man ein *N,N'*-disubstituiertes Formamidin mit einem Isocyanat umsetzt und das Kondensationsprodukt in das Hydrochlorid überführt. Auf diese Weise haben wir aus *N,N'*-Dimethyl-formamidin (V) und

1) II. Mitteil.: W. JENTZSCH, Chem. Ber. 97, 2755 [1964].

2) W. JENTZSCH, Chem. Ber. 97, 1361 [1964].

3) Vgl. dazu H. H. BOSSHARD und H. ZOLLINGER, Helv. chim. Acta 42, 1659 [1959].

4) Z. ARNOLD und J. ZEMLICKA, Chem. Listy 52, 459 [1958]; H. EILINGSFELD, M. SEELEDER und H. WEIDINGER, Angew. Chem. 72, 836 [1960].

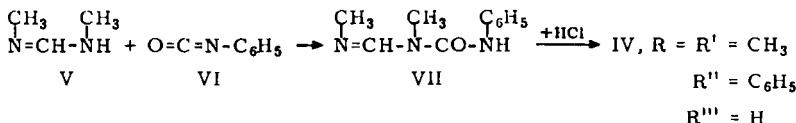
N-Carbamoyl-formamidiniumchloride IV aus N-monosubstituierten Formamiden I, Harnstoffen III und Säurechloriden

1. fdt. Nr. des Versuchsteils	I R	R'	III R''	R'''	Lösungs- mittel	Säure- chlorid	%/o Ausb.	IV	Schmp.
1		H	H	H	I (R = CH ₃) THF*)	COCl ₂	53	164–166°	
2		H	H	C ₆ H ₅	COCl ₂	COCl ₂	80	184–185°	
3 a	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	THF	COCl ₂	88	182–183°	
3 b		CH ₃	H	CH ₃	THF	POCl ₃	52	180–183°	
c		CH ₃	H	CH ₃	I (R = CH ₃) THF	COCl ₂	94	181–184°	
4 a		CH ₃	H	C ₆ H ₅	THF	COCl ₂	86	156–157°	
4 b		CH ₃	H	C ₆ H ₅	THF	SOCl ₂	93	154–155°	
5		CH ₃ O	H	C ₆ H ₅	THF	COCl ₂	90	153° (Zers.)	
6 a	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	THF	COCl ₂	77	172–173°	
6 b		CH ₃	H	CH ₃	THF	SOCl ₂	83	172–174°	
7		–CH ₂ –	–CH ₂ –	H	THF	COCl ₂	65	228–229° (Zers.)	
8	Cyclo- hexyl	CH ₃	H	CH ₃	THF	COCl ₂	90	184–185°	
9		H	H	Cyclo- hexyl	THF	COCl ₂	92**) (92**)	Pikrat: 199–200°	
10	C ₆ H ₅	CH ₃ O	H	(p)Cl-C ₆ H ₄	Essig- ester	COCl ₂	71.	136–137° (Zers.)	

*) Tetrahydrofuran.
**) Freie Base.

18°

Phenylisocyanat (VI) über das Formamidin VII das *N,N'*-Dimethyl-*N*-phenylcarbamoyl-formamidiniumchlorid (IV, R = R' = CH₃, R'' = C₆H₅, R''' = H) hergestellt, das mit dem aus *N*-Methyl-formamid, *N*-Methyl-*N'*-phenyl-harnstoff und Phosgen erhaltenen Produkt identisch ist.



Da die Harnstoffe meist relativ schwer löslich sind, wird die Umsetzung vorwiegend in Tetrahydrofuran vorgenommen; falls erforderlich, kann mit gutem Erfolg auch in überschüssigem Formamid I als Lösungsmittel gearbeitet werden. Wie einzelne Beispiele zeigen, lässt sich das Phosgen offenbar ohne Schwierigkeiten durch Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid ersetzen. Die Formamidiniumchloride IV fallen kristallin aus und sind meist nach einfacher Auswaschen genügend rein.

Wie empfindlich die *N*-monosubstituierten Formamidchloride auf die Basizität der Reaktionspartner reagieren, zeigt die Umsetzung mit *N,N*'-Dimethyl-harnstoff, die als Hauptprodukt das Hydrochlorid des Harnstoffs liefert.

Der elektrophile Angriff erfolgt, wie die unabhängige Synthese des *N,N'*-Dimethyl-*N*-phenylcarbamoyl-formamidiniumchlorids aus *N,N'*-Dimethyl-formamidin und Phenylisocyanat beweist, grundsätzlich nicht an einem arylsubstituierten Stickstoffatom; *N,N'*-Diphenyl-harnstoff und *N*-Phenyl-*N'*.*N*'-di-n-butyl-harnstoff sind nicht zur Umsetzung befähigt. Das Chlorid des Formanilids ist merklich weniger elektrophil, kann aber mit dem stark nucleophilen *N*-Methoxy-*N*'-[*p*-chlor-phenyl]-harnstoff noch zur Reaktion gebracht werden.

Obwohl O. DIMROTH und R. ZOEPPRITZ⁵⁾ bei der Einwirkung von Formanilid und Phosphoroxychlorid auf Polypheole nach Verseifung der relativ stabilen Zwischenprodukte die entsprechenden Aldehyde erhielten, konnten wir an diesen Verbindungen mit *N*-Methyl-formamid/Phosgen keine VILSMEIER-Reaktion beobachten, ebensowenig bei β -Naphthol. Aus Pyrrol und Thiophen erhielten wir die Aldehyde nur in ganz geringer Ausbeute. Indol und 1-Methyl-2-phenyl-indol liefern die Indol-aldehyde-(3) hingegen in guten Ausbeuten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Carbamoyl-formamidiniumchloride (IV)

1. *N*-Methyl-*N'*-carbamoyl-formamidiniumchlorid: Zu 12.0 g (200 mMol) *Harnstoff* in 50 ccm *N*-Methyl-formamid gibt man bei 35–40° tropfenweise eine Lösung von 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* in 30 ccm Tetrahydrofuran. Die Reaktion setzt sofort unter Entwicklung von Chlorwasserstoff und Kohlendioxyd ein. 1 Stde. nach beendet Zugabe kühlte man auf 0° ab, setzt 100 ccm Äthanol zu, saugt ab und wäscht mit Aceton. Ausb. 14.7 g (53%), Schmp. 164–166°.

$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_3\text{O}]\text{Cl}$ (137.6) Ber. C 26.19 H 5.86 Cl 25.77 Gef. C 26.0 H 6.0 Cl 25.4

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 993 [1902].

2. *N*-Methyl-*N'*-phenylcarbamoyl-formamidiniumchlorid: Zu 27.2 g (200 mMol) *Phenyl-harnstoff* und 13.0 g (220 mMol) *N*-Methyl-formamid in 200 ccm Tetrahydrofuran wird bei 40° eine Lösung von 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* in 50 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach 1 Stde. wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausb. 34.0 g (80%), Schmp. 184–185°.

$C_9H_{12}N_3O]Cl$ (213.6) Ber. C 50.59 H 5.66 Cl 16.59 N 19.67 O 7.49
Gef. C 50.6 H 6.0 Cl 15.9 N 19.2 O 8.1

3. *N,N'*-Dimethyl-*N*-methylcarbamoyl-formamidiniumchlorid

a) 17.6 g (200 mMol) *N,N'*-Dimethyl-harnstoff, 13.0 g (220 mMol) *N*-Methyl-formamid und 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* werden in Tetrahydrofuran bei 30–35° nach 2. umgesetzt. Ausb. 29.0 g (88%), Schmp. 182–183°.

b) Zu 17.6 g (200 mMol) *N,N'*-Dimethyl-harnstoff und 13.0 g (220 mMol) *N*-Methyl-formamid in 300 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei 30° eine Lösung von 38.4 g (250 mMol) *Phosphoroxychlorid* in 50 ccm Tetrahydrofuran. Nach 1 Stde. wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausb. 17.0 g (52%), Schmp. 180–183°, Misch-Schmp. mit Produkt nach 3. a) 180–183°.

c) Zu 17.6 g (200 mMol) *N,N'*-Dimethyl-harnstoff in 50 ccm *N*-Methyl-formamid wird bei 35–40° eine Lösung von 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* in 30 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach 2 Stdn. versetzt man mit 50 ccm Tetrahydrofuran, kühl auf 0° und saugt ab. Ausb. 31.0 g (94%), Schmp. 181–184°, Misch-Schmp. mit Produkt nach 3. a) 179–184°.

$C_5H_{12}N_3O]Cl$ (165.6) Ber. C 36.26 H 7.30 Cl 21.41 N 25.37 O 9.66
Gef. C 36.1 H 7.7 Cl 21.3 N 24.6 O 10.5

4. *N,N'*-Dimethyl-*N*-phenylcarbamoyl-formamidiniumchlorid

a) Zu 30.0 g (200 mMol) *N*-Methyl-*N'*-phenyl-harnstoff und 14.7 g (250 mMol) *N*-Methyl-formamid in 200 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei 30–35° eine Lösung von 39.6 g (400 mMol) *Phosgen* in 50 ccm Tetrahydrofuran. Nach 1 Stde. wird abgesaugt und mit 100 ccm Tetrahydrofuran gewaschen. Ausb. 39.0 g (86%), Schmp. 156–157°.

b) 30.0 g (200 mMol) *N*-Methyl-*N'*-phenyl-harnstoff und 14.7 g (250 mMol) *N*-Methyl-formamid werden in Tetrahydrofuran bei 50° mit 35.7 g (300 mMol) *Thionylchlorid* analog 4. a) umgesetzt. Ausb. 42.0 g (93%), Schmp. 154–155°, Misch-Schmp. mit Produkt nach 4. a) 155–157°.

c) Zu 46.0 g (639 mMol) *N,N'*-Dimethyl-formamidin⁶⁾ in 250 ccm Cyclohexan tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 70.0 g (588 mMol) *Phenylisocyanat* in 150 ccm Cyclohexan. Nach 10 Stdn. wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. 99.0 g (88%), Schmp. 54°. Eine Probe dieses Produkts löst man in Äther, sättigt die Ätherlösung mit Chlorwasserstoff, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Äther. Schmp. 155–157°, Misch-Schmp. mit Produkt nach 4. a) 155–156°.

5. *N*-Methoxy-*N*-phenylcarbamoyl-*N'*-methyl-formamidiniumchlorid: Analog 2. aus 33.2 g (200 mMol) *N*-Methoxy-*N'*-phenyl-harnstoff, 13.0 g (220 mMol) *N*-Methyl-formamid und 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* in Tetrahydrofuran bei 30–40°. Das Produkt wird mit heißem Essigester gewaschen. Ausb. 44.0 g (90%), Schmp. 153° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_3O_2]Cl$ (243.7) Ber. C 49.28 H 5.79 Cl 14.55 N 17.25 O 13.13
Gef. C 49.5 H 5.9 Cl 14.3 N 17.0 O 13.5

⁶⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. M. SEELEDER und W. JENTZSCH), Dtsch. Bundes-Pat. 1 154 459; C. A. 60, 2791 a [1964].

6. *N*-Methyl-*N*-methylcarbamoyl-*N'*-*n*-propyl-formamidiniumchlorid

a) Aus 17.6 g (200 mMol) *N,N'*-Dimethyl-harnstoff, 19.2 g (220 mMol) *n*-Propyl-formamid und 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* bei 30–35° in Tetrahydrofuran. Ausb. 30.0 g (77%), Schmp. 172–173°.

$C_7H_{16}N_3O]Cl$ (193.7) Ber. C 43.41 H 8.33 Cl 18.30 N 21.70 O 8.26
Gef. C 43.6 H 8.3 Cl 18.6 N 21.4 O 8.4

b) Aus 17.6 g (200 mMol) *N,N'*-Dimethyl-harnstoff, 19.2 g (220 mMol) *n*-Propyl-formamid und 29.7 g (250 mMol) *Thionylchlorid* in Tetrahydrofuran bei 40–50°. Ausb. 32.0 g (83%), Schmp. 172–174°, Misch-Schmp. mit Produkt nach 6. a): keine Depression.

7. *N*-[*n*-Propylimonio-methyl]-*N,N'*-äthylen-harnstoff-hydrochlorid: 17.2 g (200 mMol) *N,N'*-Äthylenharnstoff und 19.2 g (220 mMol) *n*-Propyl-formamid werden in 400 ccm Tetrahydrofuran bei 30–40° mit 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* umgesetzt. Ausb. 25.0 g (65%), aus Äthanol Schmp. 228–229° (Zers.).

$C_7H_{14}N_3O]Cl$ (191.7) Ber. C 43.86 H 7.36 Cl 18.50 N 21.93 O 8.35
Gef. C 44.0 H 7.6 Cl 18.4 N 20.8 O 9.5

8. *N*-Methyl-*N*-methylcarbamoyl-*N'*-cyclohexyl-formamidiniumchlorid: 17.6 g (200 mMol) *N,N'*-Dimethyl-harnstoff und 28.0 g (220 mMol) *N*-Cyclohexyl-formamid werden mit 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* in 350 ccm Tetrahydrofuran bei 30° umgesetzt. Ausb. 42.0 g (90%), Schmp. 184–185°.

$C_{10}H_{20}N_3O]Cl$ (233.7) Ber. C 51.38 H 8.62 Cl 15.17 N 17.98 O 6.85
Gef. C 52.0 H 9.3 Cl 14.9 N 17.9 O 6.0

9. *N*-Cyclohexyl-*N'*-cyclohexylcarbamoyl-formamidin: Zu 28.0 g (220 mMol) *N*-Cyclohexyl-formamid und 28.4 g (200 mMol) *Cyclohexylharnstoff* in 800 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei 30–40° eine Lösung von 25.0 g (252 mMol) *Phosgen* in 50 ccm Tetrahydrofuran. Das Tetrahydrofuran wird vom Niederschlag vollständig i. Vak. abdestilliert, der hinterbleibende Sirup in Wasser aufgenommen, die Lösung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers erhält man 46.5 g (92%) des *Formamidins* als Öl.

Eine Probe davon wird ins *Pikrat* übergeführt, Schmp. 199–200°.

$C_{14}H_{26}N_3O]C_6H_2N_3O_7$ (480.5) Ber. C 49.99 H 5.88 N 17.49 O 26.64
Gef. C 50.0 H 6.0 N 18.0 O 26.3

10. *N*-Methoxy-*N*-[*p*-chlor-phenylcarbamoyl]-*N'*-phenyl-formamidiniumchlorid: 20.0 g (100 mMol) *N*-Methoxy-*N*-[*p*-chlor-phenyl]-harnstoff und 13.3 g (110 mMol) *Formanilid* werden in 300 ccm Essigester bei 40° mit 12.0 g (121 mMol) *Phosgen* umgesetzt. Der Niederschlag wird nach dem Absaugen mit 100 ccm Aceton gewaschen. Ausb. 24.0 g (71%), Schmp. 136–137° (Zers.).

$C_{15}H_{15}ClN_3O_2]Cl$ (340.2) Ber. C 52.95 H 4.44 Cl 20.84 N 12.35 O 9.41
Gef. C 52.7 H 4.6 Cl 20.8 N 11.8 O 11.3

*Indol-aldehyde-(3)**Indol-aldehyd-(3)*

a) Zu 23.4 g (200 mMol) *Indol* und 11.8 g (200 mMol) *N*-Methyl-formamid in 120 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei 30–35° eine Lösung von 22.0 g (222 mMol) *Phosgen* in 50 ccm Tetrahydrofuran. Man röhrt noch 1 Stde. bei 50°, versetzt durch Zugabe von verd. Natronlauge, trennt die organische Schicht ab und schüttelt die wäßr. Phase mit Äther aus. Nach Abdestillieren der vereinigten organischen Lösungen hinterbleiben 25.1 g (86%) des *Aldehyds*; aus Wasser Schmp. 191–192° (Lit.?) 195°.

⁷⁾ A. ELLINGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2519 [1906].

b) Zu 23.4 g (200 mMol) *Indol* und 17.4 g (200 mMol) *n-Propyl-formamid* in 100 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei 35° eine Lösung von 22.0 g (222 mMol) *Phosgen* in 50 ccm Tetrahydrofuran. Man röhrt noch 3 Stdn. bei 35°, versetzt mit Wasser, stellt mit 40-proz. Natronlauge alkalisch und röhrt noch 3 Stdn. bei 50°. Nach dem Abkühlen trennt man die organische Schicht ab und extrahiert die wäsr. Phase mit Äther. Nach Abdestillieren der vereinigten organischen Lösungen erhält man einen schmierigen Rückstand (38 g), aus dem durch Auskochen mit Wasser 9.0 g (31 %) *Indol-aldehyd-(3)* vom Schmp. 193—195° erhalten werden.

1-Methyl-2-phenyl-indol-aldehyd-(3): Zu 103.5 g (500 mMol) *1-Methyl-2-phenyl-indol* und 35.4 g (600 mMol) *N-Methyl-formamid* in 120 ccm Tetrahydrofuran tropft man bei 40—50° eine Lösung von 77.0 g (777 mMol) *Phosgen* in 100 ccm Tetrahydrofuran. Man lässt über Nacht stehen, gibt 40-proz. Natronlauge zu und erhitzt 2 Stdn. auf 50°. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit Äther und engt die Ätherlösung ein. Rohausb. 110.0 g (93 %), Schmp. 114—116° (Lit.: 122.5—124°⁸; 128°⁹).

8) R. C. BLUME und H. G. LINDWALL, J. org. Chemistry 10, 255 [1945].

9) I.G. FARBENINDUSTRIE A.-G., Franz. Pat. 773 259; C. A. 29, 1431 [1935].