

## Markierungsaustausch bei Carbamidsäure-[<sup>15</sup>N]aziden

Reinhard Galland und Albert Heesing\*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, D-4400 Münster, Orléansring 23

Eingegangen am 26. März 1973

In Carbamidsäure-aziden erfolgt bei thermischer Beanspruchung durch Inversion der Azidgruppe ein erheblicher Austausch der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -ständigen N-Atome. Ein intramolekularer Ionenpaar-Mechanismus wurde ausgeschlossen. Die Ursache ist vielmehr eine reversible, thermische Dissoziation in Isocyanat und Stickstoffwasserstoffsäure. Bei der Hydrogenolyse der Carbamidsäure-azide zu Harnstoffen und  $N_2$  werden bei den meisten Verfahren ausschließlich die endständigen N-Atome eliminiert. Besteht dabei aber die Möglichkeit zur Hydrolyse, so kann in einer mehrstufigen Reaktion ein Teil des  $\gamma$ -Stickstoffs der Azidgruppe in den Harnstoff eingebaut werden.

### Isotope Scrambling in Carbamoyl [<sup>15</sup>N]Azides

At elevated temperatures the  $\alpha$ - and  $\gamma$ -nitrogen atoms of carbamoyl azides are exchanged by inversion of the azido group. This rearrangement does not proceed by an intramolecular ion pair mechanism but by reversible thermal dissociation to isocyanate and hydrazoic acid. — Most procedures for hydrogenolysing carbamoyl azides to ureas and  $N_2$  eliminate the two outer nitrogen atoms almost exclusively. If the hydrogenation is accompanied by hydrolysis part of the  $\gamma$ -nitrogen of the azido group is introduced into the urea in a multistep mechanism.

Bei Untersuchungen zum hydrierenden Abbau von Carbamidsäure-[<sup>15</sup>N]aziden hatten wir festgestellt, daß Synthese und/oder Abbau bezüglich der N-Atome des Azidrestes uneinheitlich verlaufen<sup>1)</sup>.

Diese Vorgänge wurden jetzt geklärt.

### 1. Ablauf der Hydrogenolyse von <sup>15</sup>N-indizierten Aziden

Die Hydrogenolyse der Azide wird häufig zur Darstellung von Aminoverbindungen herangezogen. Dabci hat man — ohne experimentelle Beweise — stets eine Eliminierung der beiden äußeren N-Atome postuliert<sup>2,3,4)</sup>, wie sie bei der thermischen und photolytischen Spaltung der Azide nachgewiesen ist.

Man muß jedoch berücksichtigen, daß bei der Hydrogenolyse zuerst ein Triazen entsteht<sup>5)</sup>, das dann unter  $N_2$ -Abspaltung die Aminoverbindung bildet. Die tauto-

<sup>1)</sup> A. Heesing, G. Imsieke, G. Maleck, R. Peppmöller und H. Schulze, Chem. Ber. 103, 539 (1970).

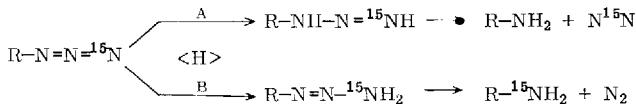
<sup>2)</sup> A. A. Bothner-By und L. Friedmann, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5391 (1951).

<sup>3)</sup> K. Clusius und K. Schwarzenbach, Helv. Chim. Acta 41, 1413 (1958).

<sup>4)</sup> K. Clusius und H. R. Weisser, Helv. Chim. Acta 35, 1548 (1952).

<sup>5)</sup> O. Dimroth, Ber. Deut. Chem. Ges. 40, 2376 (1907).

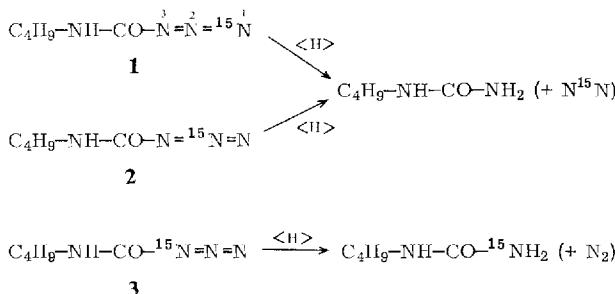
meren Formen des Triazens bieten aber – in Analogie zu den Reaktionen monosubstituierter Diimine<sup>6)</sup> bzw. Aminoazoverbindungen<sup>4,7,8)</sup> – unterschiedliche Wege für die N<sub>2</sub>-Eliminierung an<sup>9)</sup>:



Wir fanden mehrere Verfahren, die einen einheitlichen Verlauf der Spaltung nach Weg A zeigten:

- die Spaltung mit SnCl<sub>2</sub> in halbkonzentrierter Salzsäure<sup>10)</sup>; die Temperatur kann zwischen 0 und 70°C variiert werden (Verfahren A 1);
- die Spaltung mit SnCl<sub>2</sub> in gesättigter ätherischer Salzsäure (Verfahren A 2)<sup>5,11)</sup>;
- die Spaltung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/BaSO<sub>4</sub> (vgl. l. c.<sup>12)</sup>; Verfahren B);
- die Spaltung mit LiAlH<sub>4</sub><sup>13)</sup> (Verfahren C) und mit Jodwasserstoff<sup>14)</sup> (Verfahren D); dies haben wir nur an einzelnen Beispielen geprüft.

Wir untersuchten zunächst die Hydrogenolyse der drei isotopomeren<sup>15)</sup> Butylcarbamidsäure-[<sup>15</sup>N]azide **1**–**3**, die nach bekannten oder analogen Vorschriften



synthetisiert wurden. Die <sup>15</sup>N-Indizierung<sup>16)</sup> der bei der hydrogenolytischen Spaltung entstehenden Harnstoffe wurde massenspektrometrisch ermittelt (Tab. 1, Versuche 7, 11 und 12). Das Ergebnis ist hier für das Butyl-Derivat dargestellt.

- E. M. Kosower und P. C. Huang, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 2354 (1968).
- K. Clusius und H. Hürzeler, Helv. Chim. Acta **37**, 383 (1954).
- H. Bock und M. Schnöller, Chem. Ber. **102**, 38 (1969).
- In den Formeln wurde bei <sup>15</sup>N-indizierten Azidgruppen auf die Angabe von freien Elektronenpaaren und Ladungen verzichtet.
- J. Thiele und O. Stange, Liebigs Ann. Chem. **283**, 37 (1894).
- O. Dimroth und K. Pfister, Ber. Deut. Chem. Ges. **43**, 2757 (1910).
- H. Wienhaus und H. Ziehl, Ber. Deut. Chem. Ges. **65**, 1461 (1932).
- J. H. Boyer, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5865 (1951).
- K. A. Hofmann, H. Hock und H. Kirmreuther, Liebigs Ann. Chem. **380**, 131 (1911).
- Synonym mit isotopisomeren. Die Bezeichnung der isotopomeren Azide erfolgte vom (endständigen) γ-N-Atom aus (vgl. l. c.<sup>11)</sup>).
- Unter <sup>15</sup>N-Indizierung wird in dieser Arbeit der Anteil des <sup>15</sup>N-Gehalts angegeben, der den natürlichen Isotopengehalt des N-Atoms (0.37%) übersteigt.

Tab. 1. Hydrogenolyse von  $^{15}\text{N}$ -indizierten Aziden

Nr.	Azid	$^{15}\text{N}$ -Gehalt <sup>a)</sup>	Reduktions-Methode/Temperatur	Isoliertes Spaltprodukt	$^{15}\text{N}$ -Indizierung des Spaltproduktes
1	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A1/0°C	Acetylharnstoff	0.06
2	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A1/25°C	Acetylharnstoff	0.02
3	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A1/50°C	Acetylharnstoff	0.35
4	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A3/50°C	Acetylharnstoff	0.68
5	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	D/25°C	Acetylharnstoff	0.19
6	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	16.6	A1/25°C	Acetylharnstoff	0.02
7	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$ (1)	30.0	A1/25°C	Butylharnstoff	0.00
8	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$ (1)	30.0	A1/70°C	Butylharnstoff	0.09
9	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$ (1)	30.0	A3/70°C	Butylharnstoff	0.78
10	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$ (1)	30.0	B/25°C	Butylharnstoff	-0.12
11	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$ (2)	11.8	A1/25°C	Butylharnstoff	-0.07
12	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$ (3)	10.7	B/25°C	Butylharnstoff	10.32
13	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A1/25°C	Phenylharnstoff	-0.08
14	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A2/25°C	Phenylharnstoff	-0.19
15	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	E/75°C	Phenylharnstoff	2.42
16	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A2/25°C	Benzamid	-0.36
17	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	B/25°C	Benzamid	-0.28
18	$p\text{-Tosyl-N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A1/25°C	Toluolsulfonamid	-0.09
19	$p\text{-Tosyl-N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	A1/80°C	Toluolsulfonamid	-0.05
20	$p\text{-Tosyl-N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	30.0	C/25°C	Toluolsulfonamid	-0.12
21	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N}=^{15}\text{N}$	15.5	A2/25°C	Acetanilid	-0.18

<sup>a)</sup> In den Ausgangsverbindungen ( $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{KNO}_3$ ).

In gleicher Weise wurden das unsubstituierte Carbamidsäure-azid untersucht sowie die endständig <sup>15</sup>N-indizierten Benzoyl-, *p*-Toluolsulfonyl- und Phenylazide (Tab. 1).

In allen Fällen wurden ausschließlich die beiden endständigen N-Atome eliminiert.

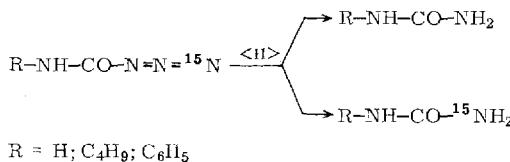
Präparativ am günstigsten war die katalytische Hydrierung, wenn man von der Schwierigkeit absieht, daß der Fortgang der Reaktion nicht anhand von Volumen- oder Druckänderungen verfolgt werden kann.

Die Reduktion mit SnCl<sub>2</sub> in Salzsäure verlief zwar auch glatt; die Aufarbeitung ist aber schwieriger.

Die anderen Verfahren sind in ihrer Anwendungsbreite stark eingeschränkt: ätherische Salzsäure ist für Carbamidsäure-azide ungeeignet; LiAlH<sub>4</sub> reduziert z. T. die primär gebildeten Amide weiter.

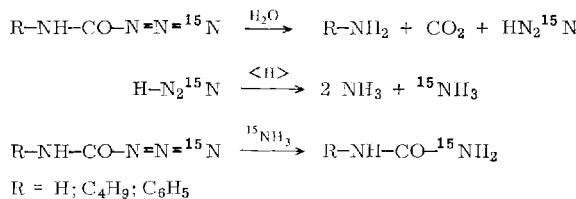
## II. Anomalien bei der Hydrogenolyse

Zwei Verfahren zeigten keinen einheitlichen Ablauf der Spaltung nach Weg A: ein kleiner Teil des  $\gamma$ -ständigen Stickstoffs der Carbamidsäure-azide wurde in den Harnstoffen wiedergefunden:

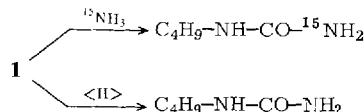


Dies gilt für die Reduktion mit SnCl<sub>2</sub> unter scheinbar schonenden Bedingungen (Puffer pH 3.5; Verfahren A 3) sowie mit H<sub>2</sub>S in wäßriger Lösung<sup>14,17)</sup> (Verfahren E) (Tab. 1, Versuche 4, 9, 15).

Wir deuten die Bildung des indizierten Harnstoffs durch eine Folge von Hydrolyse, Reduktion des Azid-Ions und Ammonolyse:



Den letzten Schritt konnten wir durch Umsetzung von **1** mit <sup>15</sup>NH<sub>3</sub> (bei pH 3.5) beweisen. Ein Teil von **1** reagierte zum indizierten Harnstoff, der andere wurde bei der nachfolgenden Hydrogenolyse zum nichtindizierten Produkt gespalten.



<sup>17)</sup> E. Lieber, E. Sherman und H. J. Cohen, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2327 (1951).

Ein zusätzlicher Beweis ist die Entstehung von 1,3-Diphenylharnstoff aus Phenylcarbamidsäure-[1-<sup>15</sup>N]azid, die unschwer durch Reaktion des intermediär gebildeten Anilins mit dem Azid gedeutet werden kann (vgl. l. c.<sup>18</sup>).

### III. Thermische Inversion

Den im ersten Kapitel beschriebenen einheitlichen Ablauf der Hydrogenolyse findet man aber nur, wenn man bei der Synthese — insbesondere der Destillation — der Carbamidsäure-azide jede unnötige thermische Beanspruchung vermeidet. Beachtete man dies nicht, so entstand bei der Hydrogenolyse ein Harnstoff, der nicht den nach Weg A berechneten <sup>15</sup>N-Gehalt zeigte. Wir haben die Gründe hierfür systematisch untersucht. Zunächst erhitzten wir das endständig indizierte Azid **1** auf 80°C, wobei es sich zum Teil zersetzte. Im zurückgewonnenen Azid war der γ-Stickstoff teilweise in die α-Stellung gewandert. Dies ließ sich durch Hydrogenolyse beweisen: der Butylharnstoff enthielt <sup>15</sup>N (Tab. 2).

Das Ausmaß der Wanderung stieg bei höherer Temperatur schnell an und erreichte bei 90°C fast den Endwert für eine vollständige Gleichverteilung der α- und γ-N-Atome.

Tab. 2. <sup>15</sup>N-Wanderung bei 4stdg. Erhitzen von **1** (<sup>15</sup>N-Indizierung: 30 %)

Temperatur	80°C	85°C	90°C	Endwert <sup>a)</sup>
<sup>15</sup> N-Indizierung des Harnstoffs	4.6 + 0.6	11.2 ± 0.2	12.9 ± 0.4	15.0

<sup>a)</sup> Berechnet für vollständige Gleichverteilung der α- und γ-N-Atome.

Diese Umlagerung des Azids lässt sich durch eine Inversion des Azidrestes deuten, wobei **1** und **3** in einem reversiblen Gleichgewicht miteinander stehen.

Dann sollte aber bei einem β-indizierten Azid keine Änderung der Indizierungsstelle auftreten. Der Versuch bestätigte dies: **2** ergab auch nach thermischer Behandlung bei der Hydrogenolyse ausschließlich nichtindizierten Harnstoff<sup>19</sup>.

Für diese Inversion erscheinen mehrere Wege plausibel: Es erfolgt eine Heterolyse des Carbamidsäure-azids zu einem Ionenpaar, das sich — teils direkt, teils nach vorheriger Drehung des Azid-Ions — wieder vereinigt. Das Azid wirkt dabei als ein relativ polares Reaktions-Medium; wir fanden für **1** eine Dielektrizitätskonstante von 8.9.

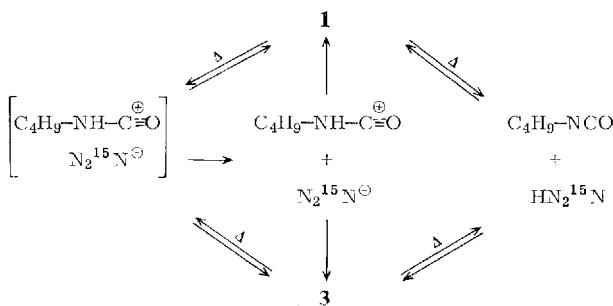
Diesem intramolekularen Ablauf stehen zwei intermolekulare Wege gegenüber. Einerseits können die Ionen aus dem Lösungsmittelkäfig diffundieren und erst dann rekombinieren. Andererseits ist eine reversible thermische Dissoziation in Isocyanat und Stickstoffwasserstoffssäure zu diskutieren — als Umkehrung der Synthese der Carbamidsäure-azide aus diesen Komponenten<sup>20</sup>. Eine derartige Rückspaltung ist

<sup>18)</sup> Th. Curtius und A. Burkhardt, J. Prakt. Chem. (II) **58**, 205 (1898).

<sup>19)</sup> Dies erweitert (indirekt) Literaturbefunde<sup>1, 2, 5</sup>, nach denen bei der Synthese von Acylaziden der Stickstoff von  $\text{HNO}_2$  ausschließlich in die γ-Stellung tritt, auch auf den Fall der Carbamidsäure-azide. Bei der Umsetzung des β-indizierten Semicarbazids mit  $\text{HNO}_2$  hätte ein Teil des <sup>15</sup>N sonst in die γ-Stellung verdrängt werden müssen bzw. nach der Inversion in die α-Stellung. Diese enthielt aber keine Indizierung.

<sup>20)</sup> E. Oliveri-Mandala, Gazz. Chim. Ital. **52**, 101 (1922).

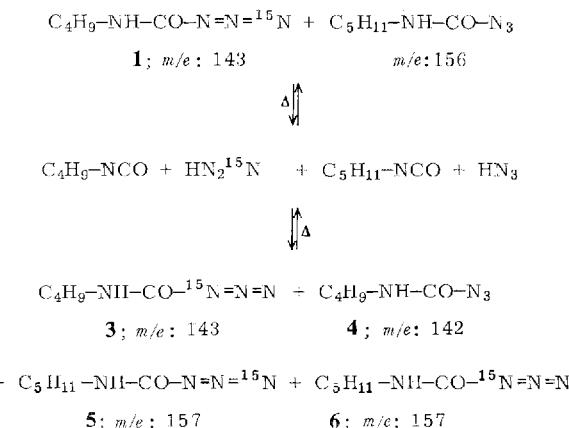
bei Additionen von HX-Verbindungen an Isocyanate vielfach nachgewiesen worden<sup>21)</sup>. Zumindest bei Temperaturen von über 200°C tritt sie auch bei Carbamidsäure-aziden auf, wie wir gaschromatographisch zeigen konnten.



Zur Entscheidung zwischen dem ersten und den beiden anderen Mechanismen wurde ein Kreuzversuch durchgeführt. Als Partner für **1** diente das Pentylcarbamidsäure-azid. Ein Vorversuch hatte gezeigt, daß bei dessen [ $1-^{15}\text{N}$ ]Azid-Isotopomerem die gleiche thermische Inversion des Azidrestes eintritt wie bei **1**.

Bei intermolekularem Ablauf sind die Kreuzprodukte **3–6** zu erwarten. Jedoch konnte **3** auch auf intramolekularem Wege entstanden sein (s. o.). Andererseits war **4** in der nur zu 33 % indizierten Ausgangsverbindung **1** schon zu 67 % enthalten. Somit war nur der Nachweis von **5** und/oder **6** ein Beweis für den intermolekularen Ablauf der Inversion.

Wir haben das Azidgemisch hydrogenolytisch in das Gemisch der Butyl- und Pentylharnstoffe übergeführt. Ein indizierter Pentylharnstoff ( $m/e = 131$ ) konnte dabei nur aus **6** entstanden sein. Aus dem Intensitätsverhältnis der Peaks  $m/e = 131/130$  (Tab. 3) ergibt sich eine erhebliche Indizierung<sup>22)</sup> des Pentylharnstoffs und damit die Bildung von **6**. Dies beweist den intermolekularen Ablauf der Azid-Inversion.



<sup>21)</sup> S. Petersen, A. Mitrowsky und A. Dorlars in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 126, 130, Thieme, Stuttgart 1952.

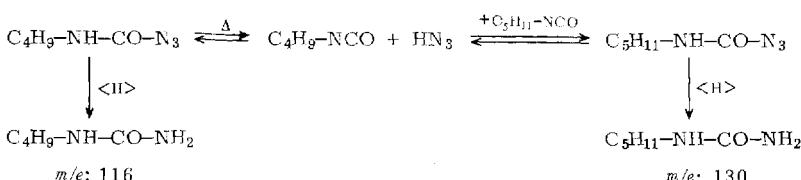
<sup>22)</sup> Der Wert liegt deutlich niedriger als für eine vollständige und statistische Gleichgewichtseinstellung berechnet wurde. Dies entspricht der unvollständigen <sup>15</sup>N-Verteilung in **1** (Tab. 2) wie in **5** (s. exp. Teil) unter diesen Bedingungen.

Tab. 3. Ergebnis des Kreuzversuches von S. 2585

Peaks (m/e)	Intensitätsverhältnis Berechnet <sup>a)</sup> , wenn Ablauf intramolekular intermolekular <sup>b)</sup>	Gefunden
131/130	0.077	0.151

<sup>a)</sup>  $^{15}\text{N}$ -Indizierung von 1: 33.2%.<sup>b)</sup> Bei statistischer Bildung aller Produkte.

Zur Unterscheidung zwischen den beiden intermolekularen Wegen führten wir dann folgenden Abfangversuch durch: Butylcarbamidsäure-azid wurde mit Pentylisocyanat längere Zeit erhitzt. Nach fraktionierter Destillation wurde die Azid-Fraktion hydrolytisch zu den Harnstoffen gespalten. Wie die massenspektrometrische Untersuchung zeigte, lagen in diesem Gemisch Butyl- und Penthylharnstoff in vergleichbaren Mengen vor.



Dieser Befund ist mit einer intermediären, reversiblen Spaltung beim Erhitzen des Azids in Isocyanat und Stickstoffwasserstoffsäure zu deuten. Letzteres wird dabei teilweise vom Pentylisocyanat abgefangen.

Wir danken dem *Landesamt für Forschung* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung der Arbeit.

## Experimenteller Teil

### I. Bestimmung der $^{15}\text{N}$ -Indizierung

Die Massenspektren wurden am Gerät SM 1 der Firma Varian bei 70 eV aufgenommen. Die Verdampfungstemperatur betrug 30–50°C, die Quellentemperatur 200°C.

Die Intensitäten der M- und M+1-Peaks wurden je zehnmal gemessen, der sich während dieser Zeit evtl. ändernde Gesamtionenstrom in die Rechnung einbezogen. Aus dem Mittelwert des Intensitätsverhältnisses ergibt sich — unter Berücksichtigung des natürlichen Isotopengehalts — die  $^{15}\text{N}$ -Indizierung.

Der Fehler beträgt — wie auch Messungen an Vergleichssubstanzen zeigen — bezogen auf eine  $^{15}\text{N}$ -Indizierung der  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Stellung des Azids von 30% 1 bis 2% relat.

Die Firmenangabe über den  $^{15}\text{N}$ -Gehalt des  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$  wurde wie folgt überprüft: 80 mg  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$  wurden in einem evakuierten Kolben mit 5 ml 30proz. Schwefelsäure zersetzt. Das NO wurde in einem zweiten Kolben aufgefangen und massenspektrometrisch<sup>23)</sup> untersucht; gemessen wurde das Intensitätsverhältnis der Peaks  $m/e$  30 und 31.  $^{15}\text{N}$ -Gehalt: 1. Probe: 30.0%; 2. Probe: 33.6%.

Der  $^{15}\text{N}$ -Gehalt der Ausgangsverbindung ist z. T. bei den einzelnen Versuchen, meist aber in Tab. 1, angeführt.

<sup>23)</sup> Wir danken Herrn Dipl.-Chem. M. Binnewies vom Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Münster für diese Messungen.

## II. Darstellung der <sup>15</sup>N-indizierten Azide

Wenn bekannte Vorschriften für nichtindizierte oder isotopomere Substanzen verwendet wurden, sind nur Verbesserungen angegeben. Die physikalischen Daten entsprachen den Literaturangaben.

**Carbamidsäure-[1-<sup>15</sup>N]azid:** Die Darstellung aus Semicarbazid-hydrochlorid und Na<sup>15</sup>NO<sub>2</sub> erfolgte, wie früher für ein isotopomeres Azid beschrieben<sup>1)</sup>. Es wurde bei -70°C aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umkristallisiert.

**Carbamidsäure-[2-<sup>15</sup>N]azid:** Harnstoff wurde mit K<sup>15</sup>NO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zum Nitroharnstoff umgesetzt<sup>24)</sup>. Reduktion und Umsetzung mit HNO<sub>2</sub> wurden schon für ein Isotopomeres beschrieben<sup>1)</sup>.

**Butylcarbamidsäure-[1-<sup>15</sup>N]azid (1)** (vgl. I. c.<sup>1)</sup>): Die Lösung von 360 mg 4-Butylsemicarbazid-hydrochlorid und 200 mg Na<sup>15</sup>NO<sub>2</sub> in 6 ml Wasser wurde mit 30 ml Äther überstrichen. Bei 0°C tropfte man 2 ml 6 n HCl zu. Die Ätherphase wurde abgetrennt und getrocknet, das Azid im Kugelrohr<sup>25)</sup> bei 0.3 Torr und 110°C destilliert. Ausb. 203 mg (64%).

Ein Versuch, die Reinheit gaschromatographisch zu überprüfen, zeigte, daß das Azid – in Abhängigkeit von den exper. Daten – teilweise spontan in Butylisocyanat (und HN<sub>3</sub>) zerfällt; z.B. bei einer Injektionstemperatur von 220°C zu etwa einem Fünftel [Gerät Perkin-Elmer F 20 H; Säule: 10% Apiezon M auf Chromosorb, 2 m; Säulentemperatur 80°C; Retentionszeit identisch mit der von (als Reinsubstanz oder als Zusatz zum Azid gemessenen) Butylisocyanat].

**Butylcarbamidsäure-[2-<sup>15</sup>N]azid (2):** Die Umsetzung von Butylharnstoff mit K<sup>15</sup>NO<sub>3</sub> und die weiteren Reaktionen erfolgten, wie bereits für ein Isotopomeres beschrieben<sup>1)</sup>.

**Butylcarbamidsäure-[3-<sup>15</sup>N]azid (3)<sup>1)</sup>:** <sup>15</sup>N-Gehalt des <sup>15</sup>NH<sub>4</sub>Cl: siehe Tab. 1.

**Phenylcarbamidsäure-[1-<sup>15</sup>N]azid<sup>26)</sup>:** Die Lösung von 496 mg 4-Phenylsemicarbazid<sup>27)</sup> in 16 ml 2 n HCl wurde bei -5°C mit 263 mg Na<sup>15</sup>NO<sub>2</sub> in 1 ml Wasser versetzt. Das Azid wurde sofort ausgeäthert und bei -70°C aus Toluol/Methanol (10:1) umkristallisiert. Ausb. 263 mg (61%).

**Capronsäurehydrazid:** Aus dem Äthylester mit Hydrazinhydrat (analog zu I. c.<sup>28)</sup>). Schmp. 71°C, Ausb. 53%.

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (130.2) Ber. C 55.35 H 10.83 N 21.52 Gef. C 55.63 H 11.25 N 21.83

**4-Pentylsemicarbazid-hydrochlorid:** Aus dem Hydrazid wurde mit HNO<sub>2</sub> (analog zu I. c.<sup>29)</sup>) das Azid gewonnen. Dies zersetzt man in Tetralin/2-Methylnaphthalin bei 70°C zum Isocyanat. Sdp. 142–146°C (vgl. I. c.<sup>30)</sup>). Durch Reaktion mit Hydrazinhydrat (analog I. c.<sup>1)</sup>) entstand das 4-Pentylsemicarbazid, das mit verd. Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt wurde. Ausb. 27%, Schmp. 126°C (aus Methanol/HCl).

[C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O]Cl (181.7) Ber. C 39.67 H 8.88 N 23.13 Cl 19.52

Gef. C 38.93 H 8.80 N 23.64 Cl 19.78

<sup>24)</sup> T. L. Davis und N. D. Constan, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 1801 (1936).

<sup>25)</sup> Für alle Destillationen wurde das Gerät der Firma Büchi verwandt. Angegeben ist die Ofentemperatur. Destillationsdauer ca. 15 min.

<sup>26)</sup> Th. Curtius und T.S. Hofmann, J. Prakt. Chem. (II) **53**, 530 (1896); R. Stollé und F. Henke-Stark, ebenda **112**, 65 (1926).

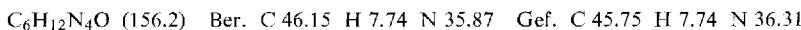
<sup>27)</sup> A. S. Wheeler, Org. Syn. Coll. Vol. I, 450 (1967).

<sup>28)</sup> Th. Curtius, J. Prakt. Chem. **50**, 295 (1894).

<sup>29)</sup> Th. Curtius, Ber. Deut. Chem. Ges. **23**, 3029 (1890).

<sup>30)</sup> W. Sieffken, Liebigs Ann. Chcm. **562**, 80 (1949).

*Pentylcarbamidsäure-[ $I\text{-}^{15}\text{N}$ ]azid:* Die Umsetzung erfolgte, wie bei **1** beschrieben. Ausb. 70 %, Sdp. 55°C/0.1 Torr.



*[ $I\text{-}^{15}\text{N}$ ]Benzazid<sup>29)</sup>: Zum Umkristallisieren löste man in wenig Aceton und fällte bei –50°C vorsichtig mit Aceton/Wasser (1:1). Ausb. 29%.*

*p-Toluolsulfonsäure-[ $I\text{-}^{15}\text{N}$ ]azid<sup>31)</sup>: Zur Lösung von 343 mg *p*-Toluolsulfonsäure-hydrazid in 5.5 ml Wasser und 2.7 ml Eisessig wurde bei 0°C die Lösung von 149 mg  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$  in 2 ml Wasser getropft. Man stulpfte mit Sodalösung ab, extrahierte das Azid mit Äther und destillierte es bei 0.3 Torr und 110°C. Ausb. 238 mg (78%).*

*Phenyl-[ $I\text{-}^{15}\text{N}$ ]azid<sup>32)</sup>: Zur Lösung von 1.1 ml Phenylhydrazin in 15 ml 4 n HCl, die mit 5 ml Äther überschichtet war, wurde bei –8 bis –10°C die Lösung von 832 mg  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$  in 4 ml Wasser getropft. Das Azid wurde einmal mit Wasserdampf, dann im Kugelrohr bei 5 Torr und 65°C destilliert. Ausb. 459 mg (38%).*

### III. Thermische Behandlung der Azide

1) *Temperaturabhängigkeit des Scrambling:* 200 mg Azid wurden 4 h unter striktem Wasserausschluß auf die betreffende Temperatur erhitzt. Das unzersetzte Azid wurde von gelben Polymerisaten bei 0.1 Torr und 75°C abdestilliert und katalytisch hydriert (siehe Kap. IV). Der Harnstoff wurde wie beschrieben umkristallisiert und seine  $^{15}\text{N}$ -Indizierung massenspektrometrisch bestimmt.

#### $^{15}\text{N}$ -Indizierungen:

a) Werte für **1**: siehe Tab. 2.

b) Wert für **2** (nach Erhitzen auf 80°C): 0.2%  $^{15}\text{N}$ . ( $^{15}\text{N}$ -Gehalt des eingesetzten  $\text{K}^{15}\text{NO}_3$ : 11.8%; ber. Wert für vollständige Gleichverteilung der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -N-Atome: 0.0% Indizierung im Harnstoff.)

c) Wert für Pentylcarbamidsäure-[ $I\text{-}^{15}\text{N}$ ]azid (nach Erhitzen auf 85°C): 15.1%  $^{15}\text{N}$ . ( $^{15}\text{N}$ -Gehalt des  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ : 33.6%; ber. Wert für vollständige Gleichverteilung der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -N-Atome: 16.6% Indizierung im Harnstoff.)

2) *Kreuzversuch:* 125 mg **1** und 136 mg Pentylcarbamidsäure-azid wurden 4 h auf 85°C erhitzt. Nach Destillation im Kugelrohr (s.o.) wurde das Azidgemisch nach Methode B (s.u.) in das Gemisch der Butyl- und Pentylharnstoffe übergeführt und dieses massenspektrometrisch gemessen (Tab. 3).

3) *Abfangversuch:* 2.00 g Butylcarbamidsäure-azid und 6 g Pentylisocyanat wurden im Kugelrohr unter Feuchtigkeitsabschluß 4 h auf 90°C erhitzt, wobei etwas Isocyanat abdestillierte. Der Rückstand wurde bei 0.1 Torr fraktioniert destilliert: bei ca. 20°C gingen die Isocyanate, bei ca. 90°C die Azide über. Das Azidgemisch wurde nach Methode B (s.u.) in ein Gemisch von Butyl- und Pentylharnstoff übergeführt. Ausb. 0.70 g.

Vom Gemisch sowie von den beiden Harnstoffen wurden unter gleichen Bedingungen Massenspektren angefertigt, die folgende relativen Intensitäten der Peaks (mit einer relativen Intensität von  $\geq 2\%$ ) zeigten:

<i>m/e</i>	130	116	115	101	88	87	75	74	73	61
Butylharnstoff	—	45	—	7	3	29	—	51	100	7
Pentylharnstoff	33	—	4	25	13	23	5	58	100	11
Gemisch	18	20	2	13	6	19	2	49	100	7

<sup>31)</sup> Th. Curtius und W. Klavehn, J. Prakt. Chem. **112**, 65 (1926).

<sup>32)</sup> R. O. Lindsay und C. H. F. Allen, Org. Syn. **22**, 96 (1965).

#### IV. Hydrogenolytischer Abbau der Azide

Die experimentellen Angaben für die einzelnen Ansätze sowie die <sup>15</sup>N-Indizierungen der Spaltprodukte sind in Tab. I aufgeführt.

*Methode A 1:* 60 mg des Azids wurden mit 1 ml einer Lösung von 3.2 g SnCl<sub>2</sub> in 10 ml halbkonz. Salzsäure versetzt. Die Temperatur ist in Tab. I angegeben. Nach Ende der Stickstoffentwicklung wurde mit 10 ml Wasser versetzt, mit Sodalösung neutralisiert und i. Vak. völlig eingeeignet.

Aufarbeitung: Beim Carbamidsäure-azid überführte man den Harnstoff wie beschrieben<sup>1)</sup> in Acetylharnstoff. Butylharnstoff wurde mit Äthanol, dann mit Butanol extrahiert. Beim Umkristallisieren löste man in 0.5–1 ml Butanol und füllte mit Petroläther. Beim Phenylharnstoff und beim *p*-Toluolsulfonamid genügte Extraktion mit Methanol und Umkristallisieren aus Wasser. Die Ausbeuten lagen bei ca. 50%.

*Methode A 2:* 80 mg des Azids löste man in 1 ml absol. Äther und versetzte mit der Lösung von 4.2 g SnCl<sub>2</sub> in 16.5 ml HCl-gesättigtem absol. Äther. Nach Ende der Gasentwicklung gab man 20 ml Wasser hinzu und arbeitete wie bei A 1 beschrieben auf. Beim Benzazid wurde das Benzamid aus Wasser umkristallisiert; beim Phenylazid überführte man das Anilin mit Acetanhydrid in Acetanilid. Die Ausbeuten lagen bei ca. 50%.

*Methode A 3:* 80 mg I wurden in 3 ml Citrat/Salzsäure-Puffer<sup>33)</sup> von pH 3.5, der 0.9 g SnCl<sub>2</sub> enthielt, gelöst. Die Reaktion war beim Carbamidsäure-azid bei 50°C nach 4 h, beim Butyl-Derivat bei 70°C nach ca. 8 h beendet. Aufarbeitung: wie bei A 1.

*Methode B:* Die Lösung von 40 mg des Azids in 30 ml absol. Äther wurde unter Zusatz von 20 mg 10 proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> (Merck) 3–5 h bei 20°C unter Wasserstoff von Normaldruck stark gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampfte man zur Trockne. Der Rückstand wurde — wie bei A 1 und A 2 beschrieben (ggf. acetyliert und) umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen bei ca. 80%.

*Methode C:* 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure-azid, gelöst in 20 ml absol. Äther, tropfte man bei 20°C zur Lösung von 20 mg LiAlH<sub>4</sub> in 20 ml absol. Äther. Nach 10 min versetzte man mit wasserhaltigem Äther, dann mit verd. Salzsäure, ätherte das *p*-Toluolsulfonamid aus und kristallisierte es aus Wasser um. Ausb. 85%.

*Methode D:* 50 mg Carbamidsäure-azid wurden in 0.5 ml 57 proz. Jodwasserstoffsäure (p.a., Merck) gelöst. Nach 20 min bei 20°C wurde das freie Jod mit Chloroform extrahiert und die Lösung wie bei A 1 beschrieben aufgearbeitet.

Phenylcarbamidsäure-azid löste sich erst nach Zugabe von wenig Aceton. Bei 70°C trat N<sub>2</sub>-Entwicklung ein. Die Aufarbeitung ergab nur ein dunkles Öl, aus dem sich kein Phenylharnstoff isolieren ließ.

*Methode E:* Durch die Lösung von 100 mg Phenylcarbamidsäure-azid in 2.5 ml Dioxan und 2 ml Wasser leitete man bei 75°C während 5 h einen langsamem H<sub>2</sub>S-Strom. Man dampfte zur Trockne und extrahierte den Phenylharnstoff mit siedendem Wasser. Ausb. 31 mg (37%). Aus dem Rückstand ließen sich 5 mg 1,3-Diphenylharnstoff (8%) gewinnen, identifiziert durch Vergleich des IR-Spektrums mit dem der authent. Substanz.

#### V. Sonstige Versuche

*Einbau von <sup>15</sup>NH<sub>3</sub> während der Reduktion:* 80 mg Butylcarbamidsäure-azid wurden in Gegenwart von 25 mg <sup>15</sup>NH<sub>4</sub>Cl (<sup>15</sup>N-Gehalt: 30.0%) nach Methode A 3 reduziert. <sup>15</sup>N-Gehalt des Butylharnstoffs: 1.5 + 0.8%.

*Dielektrizitätskonstante des Butylcarbamidsäure-azids:* In Ligroin als Lösungsmittel wurde ε zu 8.9 bestimmt (Gerät DM 01 der Firma WTW/Weilheim).

<sup>33)</sup> F. W. Küster, A. Thiel und K. Fischbeck, Logarithmische Rechentafeln, 74–83. Aufl., S. 147, Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1958.