

- 8 E. Graf, A. H. Ghanem and A. Nada, *ibid.* 45, 81 (1983).
- 9 E. Graf and A. Sakr, *ibid.* 41, 86 (1979).
- 10 E. Graf, A. Sakr and A. Nada, *ibid.* 43, 282 (1981).
- 11 E. Graf, A. H. Ghanem and A. A. Fawzy, *ibid.* 45, 292 (1983).
- 12 E. Graf, A. Nada and A. A. Fawzy, *ibid.*, in press.
- 13 H. W. Jun, C. W. Whitworth and L. A. Luzzi, *J. Pharm. Sci.* 61, 1160 (1972).
- 14 J. S. Cannel, *J. Pharm. Pharmacol.* 3, 741 (1951).
- 15 K. Ikeda, *Pharm. Bull.* 5, 101 (1957).
- 16 R. A. Castello and A. M. Mattocks, *J. Pharm. Sci.* 51, 106 (1962).

[Ph 127]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 814-825 (1986)

## N-Acyl-Harnstoffe und ihr Verhalten gegen Amine

Harald G. Schweim

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13  
Eingegangen am 30. Juli 1985

---

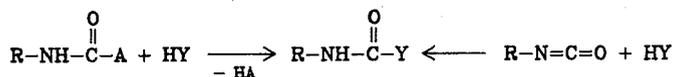
Einige N-Acyl-Harnstoffe ergeben in einer Spaltungsreaktion mit Aminen nicht nur die gleichen Produkte wie freie Isocyanate, sondern zeigen in Abhängigkeit von der Basizität der Nucleophile und den elektronischen Einflüssen der Substituenten eine Reihe nicht erwarteter Reaktionen.

### N-Acylureas and Their Behaviour Against Amines

Some N-acylureas, in fragmentation reactions with amines, yield the same products as free isocyanates. Depending on the basicity of the nucleophil used and the electronic influences of the substituent they also give some unexpected reactions.

---

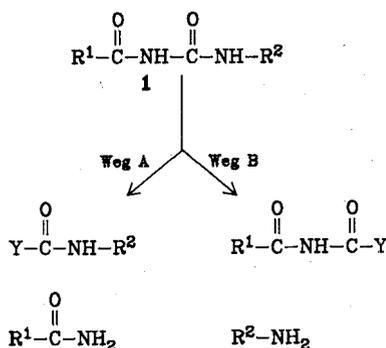
Viele Heterokumulene, die mit biologisch wichtigen Molekülen stabile Addukte zu bilden vermögen, besitzen pharmakologische Wirkungen, die jedoch wegen der hohen Reaktivität und der Pantoxizität der meisten Heterokumulene nicht genutzt werden können. Für Isocyanate ist dies lange bekannt<sup>1)</sup>. Obwohl man ferner weiß, daß eine größere Anzahl verschiedenster Verbindungen mehr oder weniger leicht zur Bildung von Isocyanaten befähigt ist<sup>2)</sup>, ist bisher nicht untersucht worden, ob „verkaptete Isocyanate“ mit nucleophilen Partnern HY die gleichen Addukte wie freie Isocyanate ergeben.

**Abb. 1:** Ausgangsüberlegung

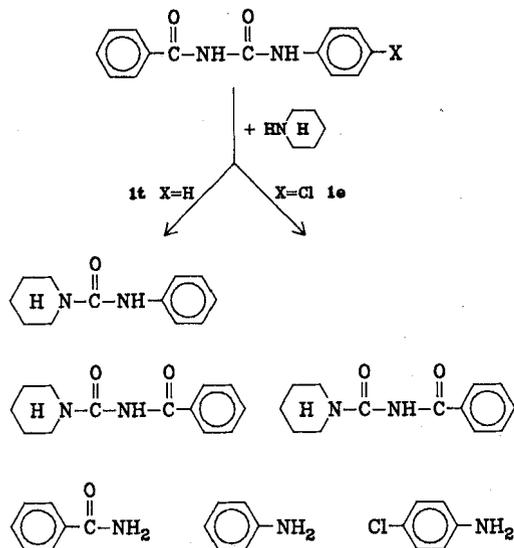
A = abspaltbarer Molekülteil; HY = angreifendes Nucleophil

Für eine erste Versuchsreihe erschienen mir N-acylierte Harnstoffe, für die meines Wissens bisher nur der thermische Zerfall beschrieben ist<sup>2)</sup>, von Interesse, weil von diesen Verbindungen in Analogie zu Isothiocyanaten<sup>3)</sup> eine derartige Verhaltensweise zu erwarten war. Die Stoffklasse der N-Acyl-N'-monosubstituierten Harnstoffe ist schon sehr lange bekannt<sup>4)</sup>. Ihre Darstellung erfolgt meist durch Zusammenschmelzen, Erhitzen von Amiden in flüssigen Isocyanaten oder Umsetzung beider Komponenten in hochsiedenden Lösungsmitteln<sup>5)</sup>. Weitere Zugangswege sind die Umsetzung von Acylisocyanaten mit Aminen<sup>6)</sup>, die Acylierungen von Harnstoffen sowie der modifizierte *Hoffmann-Abbau*<sup>7)</sup>. Ich habe in etwas abgewandelter Form die Umsetzung von Säureamiden mit Isocyanaten gewählt, da hierbei eine breite Variation der Substituenten möglich ist.

Bei Umsetzungen von derartigen Harnstoffen mit Aminen sind prinzipiell die in Abb. 2 angegebenen Reaktionen wahrscheinlich:

**Abb. 2:** Denkbare Spaltungswege

Vorversuche mit zwei Substanzen **1t**, **1e** sehr ähnlicher Struktur ergaben bereits ein unterschiedliches Spaltungsverhalten (Abb. 3).



Ph 128.3

Abb. 3: Ergebnisse von Vorversuchen

Da schon hiernach eine Abhängigkeit des Zerfalls vom Substituenteneinfluß zu vermuten war, wurden die in der Tab. 1 zusammengestellten bekannten und unbekanntenen Acylharnstoffe dargestellt, um ihre Spaltungen mit Aminen näher zu untersuchen. Ich habe dabei versucht, unter Berücksichtigung der *Taft*<sup>8)</sup>- bzw. *Hammett*<sup>9)</sup>-Werte, die Stärke der Polarisation an den Reaktionszentren zu variieren.

Tab. 1: Hergestellte Harnstoffe

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Schmp.°	Ausb.%	IR cm <sup>-1</sup> * (KBr)	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.		
							N	Cl	Lit.
1a	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	242–246 (Toluol)	93,3	3250 1700 1670	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (309,9)	9,1 9,2	22,9 22,8	
1b	Cl <sub>2</sub> CH	4-Cl-Ph	140–143 (Eisessig)	91,7	3280 1720	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (281,5)	10,0 10,0	37,8 37,5	
1c	ClCH <sub>2</sub>	4-Cl-Ph	189–191 (Ligroin)	75	3320 1720	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (247,1)	11,3 11,3	28,7 28,7	

Fortsetzung Tab. 1:

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Schmp. <sup>o</sup>	Ausb.%	IR cm <sup>-1</sup> * (KBr)	Summenformel (Molmasse)	Ber.		
							Gef. N	Cl	Lit.
1d	Cl <sub>3</sub> C	4-Cl-Ph	159–163 (Eisessig)	52,8	3400 1715	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (316)	8,8 8,8	44,9 44,8	
1e	Ph	4-Cl-Ph	236–237 (Xylol)	97,3	3250 1710 1670	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (274,8)	10,2 10,3	12,9 12,9	13)
1f	2-EtO-Ph	4-Cl-Ph	140 (Eisessig)	86,5	3340 1710 1660	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (318,8)	8,8 8,7	11,1 11,1	
1g	Cl <sub>2</sub> CH	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	79–83 (Xylol)	23,3	3340 1720 1690	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (227,0)	12,3 12,2	31,2 31,3	
1h	CH <sub>3</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	79–84 (EtOH/Pe)	10	3330 1720 1680	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (158,2)	17,7 17,6		14)
1i	Cl <sub>3</sub> C	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	55–61 (EtOH/Pe)	10,8	3360 1715 1695	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (261,6)	10,7 10,8	40,7 40,6	15)
1j	CH <sub>2</sub> =CH	4-Cl-Ph	126–128 (Toluol)	53,3	3240 1715 1690	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (224,6)	12,5 12,4	15,8 15,8	16)
1k	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	160 (1. Toluol) (2. Essigester)	78,4	3250 1720 1690	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (212,6)	13,2 12,9	16,6 16,6	17)
1l	CH <sub>2</sub> =CH	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	39–40 (EtOH/Pe)	8	2980 1720 1660	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (170,2)	16,5 16,5		
1m	ClCH <sub>2</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	108–111 (Ligroin/ EtOH)	6,5	3340 1715 1690	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (192,6)	14,5 14,4	18,4 18,5	
1n	CH <sub>3</sub>	Ph	178–180 (Toluol)	85,3	3250 1725 1685	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (178,2)	15,7 15,6		18) **
1o	4-Cl-Ph	Ph	165–168 (1. Toluol) (2. EtOH)	47,3	3390 1720 1690	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (274,1)	10,2 10,3	12,9 12,9	

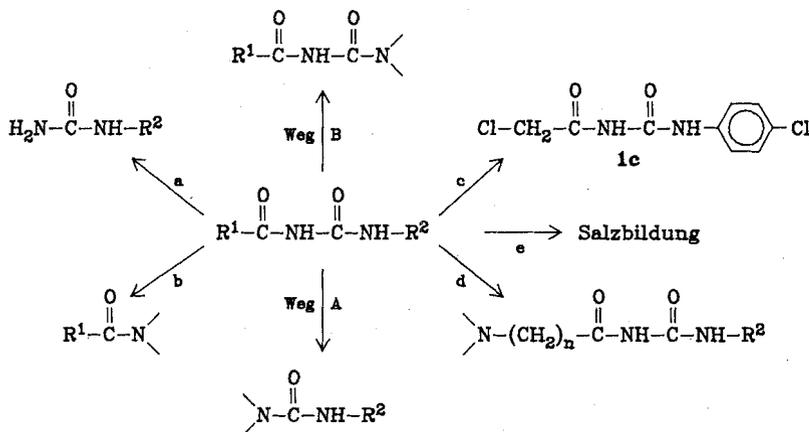
Fortsetzung Tab. 1:

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Schmp. <sup>o</sup>	Ausb.%	IR cm <sup>-1</sup> * (KBr)	Summenformel (Molmasse)	Ber.		
							Gef. N	Cl	Lit.
1p	ClCH <sub>2</sub>	Ph	126–130 (1. Toluol) (2. EtOH)	86,7	3250 1710 1690	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (212,6)	13,2 13,1	16,7 16,7	19) ***
1q	Cl <sub>2</sub> CH	Ph	198–200 (EtOH/Ligroin)	45,2	3280 1120 1680	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (247,1)	11,3 11,3	28,7 28,7	
1r	4-Cl-Ph	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	127–136 (EtOH/Pe)	58,3	3300 1690 1670	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (254,7)	11,0 10,9	13,9 14,0	15)
1s	Cl <sub>3</sub> C	Ph	120–122 (EtOH/Ligroin)	19,2	3380 1730 1600	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (281,5)	10,0 10,0	37,8 37,7	20)
1t	Ph	Ph	199–201 (Toluol)	98,0	3280 1700 1680	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (240,3)	11,7 11,6		18)
1u	H	4-Cl-Ph	159–163 (EtOH/Pe)	10	3240 1720 1690	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (198,6)	14,1 13,9	17,9 17,8	
1v	Ph-CH <sub>2</sub>	Ph	168–169 (1. Toluol) (2. EtOH)	49,7	3370 1720 1695	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (254,3)	11,0 10,8		21)
1w	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	176–178 (H <sub>2</sub> O)	78,7	3330 1710	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (116,1)	24,1 24,2		22)
1x	Ph Ph/	CH Ph	169–174 (EtOH)	26,9	1690 3220 1710 1690	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (330,4)	8,5 8,5		
1y	H	Ph	117–119 (EtOH)	8,5	3340 1730 1680	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (164,2)	17,0 17,0		23)

\* angeg. Amin NH bzw. Amid-Banden \*\* Lit.-Schmp. 183–184° \*\*\* Lit.-Schmp. 198° EtOH = Ethanol, Pe = Petrolether

Um die Zahl der sich in den Versuchsreihen ändernden Parameter nicht zu groß zu gestalten, wurden „Standardbedingungen“ definiert und angewendet. Da ich wegen der häufig schlechten Löslichkeit der Harnstoffe Erhitzen unter Rückfluß wählen mußte, wurden Parallelversuche ohne Amine angesetzt, um einen thermischen Zerfall auszuschließen. Die Auswertung ergab, daß die Harnstoffe unter diesen Bedingungen stabil waren und erst längeres (> 3 Tage) Erhitzen zu Nebenflecken im DC führte. Weiterhin konnten in Fällen mit ausreichender Löslichkeit auch bei Raumtemperatur bzw. 40° die gleichen wie die im Versuch unter Standardbedingungen gefundenen Spaltprodukte durch DC wiedergefunden werden. Anders als die Temperatur scheint unter Standardbedingungen die Basizität der eingesetzten Nucleophile eine große Bedeutung zu besitzen. Während mit SH-Nucleophilen wie Benzylmercaptan oder Thiophenol bisher keine Spaltung zu beobachten war\*, ergibt sich mit NH-Nucleophilen ein differenziertes Bild. Während mit Imidazol keine Spaltung erfolgte, ergaben sich mit prim. Amin (Benzylamin) und sek. Amin (Piperidin) z.T. unterschiedliche Spaltungswege. Weiterhin ergaben sich durch Einfluß der Substituenten an den Stickstoffatomen Unterschiede, die sich folgendermaßen zusammenfassen lassen: Nicht elektronenziehende oder schiebende Reste an R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sowie aliphatische Reste R<sup>2</sup> (vgl. Abb. 2) verhindern eine Spaltung. Stark ziehende Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> führen zu einer Spaltung nach Weg A.

Schwieriger gestaltet sich eine Systematik der weiteren Fälle. Um hier zu tragfähigen Aussagen zu kommen, muß die Zahl der untersuchten Beispiele erhöht werden. Eine Übersicht des bisher gefundenen Spaltungsverhaltens gibt Abb. 4. Die Einzelergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.



Weg A = 1a, 1b, 1d, 1s, 1t

Weg B = 1e, 1g, 1o, 1t

a = 1u, 1y ; b = 1c, 1y ; c = 1g

d = 1c, 1m, 1j ; e = 1m

Abb. 4: Spaltungsverhalten

Tab. 2: Ergebnisse der Spaltungsversuche

Sp Nr	Subst. Nr.	Amin	Fraktion	Produkt (Molmasse)	Schmp.	Ausb. %	Isolierung*	Ber. Gef. N	Cl	IR cm <sup>-1</sup>	Lit.
1	1d	Pip	A)	N-4-Chlorphenyl-N'-pentamethylen-harnstoff	68,5	nur 1h Reaktionszeit					24)
			B)	Ausgangsverbinding							
			C)	Trichloracetamid							
2	1s	Pip	A)	N-Phenyl-N'-pentamethylen-harnstoff	23,4	Frakt. A aus EtOH umkrist. Aus Lsg. B Petrolether fallen					25)
			B)	Ausgangsverbinding							
			C)	Trichloracetamid							
3	1b	Pip	A)	Pip HCl	49,7	nur 1h Reaktionszeit					
			B)	Ausgangsverbinding							
			C)	vgl. Sp Nr. 1, Frakt. A							
4	1q	Pip	A)	Pip HCl							
			B)	Ergibt die als Ausgangsverb. dargestellte Subst. 1c							
5	1q	Benzylamin	A)	Benzylamin HCl	122-125°						
			B)	N-Dichloracetyl-N'-benzylharnstoff (261,1)							
			C)	Anilin							
6	11	Pip		Kein Produkt isolierbar, Ansatz verharzt							
7	1p	Pip		Es fällt ein Salz, offensichtlich das Piperidiniumsalz von 1p aus. Beim Aufarbeiten wird nur 1p isoliert (vgl. auch SpNr. 10). Ein analoges Verhalten beobachteten wir auch bei entsprechenden Sulfonylharnstoffen.							

Fortsetzung Tab. 2:

Sp Nr.	Subst. Nr.	Amin	Frak- tion	Produkt (Molmasse)	Schmp.	Ausb.%	Isolie- rung	Ber. Gef.	IR cm <sup>-1</sup>	Lit.			
								N	Cl				
8	1e	Pip	A)	Ausgangsverbindung	66,1								
			B)	---									
			C)	N-Benzoyl-N'-pentamethylen- harnstoff (232,3)									
9	1e	Benzyl- amin	A)	N-Benzoyl-N'-benzylharnstoff	79,2					26			
			B)	Ausgangsverbindung									
10	1m	Benzyl- amin	A)	Benzylamin HCl									
			B)	Ausgangsverbindung									
			C)	Benzylammonium-(N-chlor- acetyl-N'-n-butyl)-ureat (299,8)									
11	1g	Pip	kein Spaltprodukt isolierbar, Ansatz verharzt										
12	1g	Benzyl- amin	A)	Ausgangsverbindung	58,2								
			B)	Dichloracetylbenzylamid									
			C)	---									
13	1c	Pip	A)	Pip HCl	29,2						320		
			B)	N-(2-Piperidinoacetyl)- N'-4-chlorphenyl-harnstoff (295,8)									
			C)	Ausgangsverbindung									
					140-142°						14,2	12,0	3320
											14,2	11,9	1705

Beim Umkrist. mit H<sub>2</sub>O wurde die Ausgangsverb. abgetrennt u. das Salz mit Ether gewaschen

Fortsetzung Tab. 2:

Sp Nr.	subst. Nr.	Amin	Frak- tion	Produkt (Molmasse)	Schmp.	Ausb.%	Isolie- rung*	Ber. Gef.	IR cm <sup>-1</sup>	Lit.
								N	Cl	
14	Ij	Pip	N-(3-Piperidinopropionyl)- N'-4-chlorphenyl-harnstoff (309,8)		95,5	2x Ligroin umkrist. auch mit 2 Mol Pip gleiches Ergebnis	13,6 13,5	11,4 11,5	3240 1715 1680	
15	Ij	Benzyl- amin	kein Spaltprodukt isolierbar, Ansatz verharzt							
16	It	Pip	A) Ausgangsverbindung B) vergl. SpNr. 2, Frakt. A C) vergl. SpNr. 8, Frakt. C		41,4 1,7 38,7					
17	It	Benzyl- amin	A) Ausgangsverbindung B) --- C) vergl. SpNr. 9, Frakt. A		49,6	SC (Dichlormethan/ Essigester 50 : 1)				
18	Im	Pip	A) Pip HCl B) N-(2-Piperidinoacetyl)- N'-n-butyl-harnstoff (241,3) C) Ausgangsverbindung		15 85,4	SC (Essigester)	17,4 17,3	3320 1680	27)	
19	Ia	Pip	A) Ausgangsverbindung B) vergl. SpNr. 1, Frakt. A		87 8	B fiel ölig an. Öl mit Petrolether versetzen, ausgef. Subst. SC (Essigester)				

Fortsetzung Tab. 2:

Sp Nr.	Subst. Nr.	Amin	Fraktion (Molmasse)	Produkt	Schmp.	Ausb.%	Isoierung	Ber. Gef. N	Cl	IR cm <sup>-1</sup>	Lit.	
20	1o	Pip	A)	N,N'-Diphenyl-harnstoff				10,5	13,3	3220		
			B)	N-4-Chlorbenzoyl-N,N'-penta-methylen-harnstoff (252,7)	220-222°	45	SC (Essigester)	10,4	13,2	1690		
			C)	Ausgangsverbindung		5				1655		
21	1r	Pip		Nur Ausgangsverbindung, kein Spaltprodukt isolierbar								
22	1u	Pip	A)	---								
			B)	N-4-Chlorphenyl-harnstoff								aus H <sub>2</sub> O umkrist.
			C)	Ameisensäurepiperidid								Lsg. einengen, Öl in abs. Ether HCl einleiten
23	1y	Pip	A)	vergl. SpNr. 2, Frakt. A							SC(Dichlormethan/Essigester	
			B)	N-Phenylharnstoff							5 : 2)	
24	1y	Benzylamin	A)	---								
			B)	N-Phenylharnstoff								
			C)	aus dem öl. Rückstand konnte keine Subst. rein isol. werden								

In den nachstehenden Spaltungsversuchen wurden in keinem Fall Spaltprodukte, sondern ausschließlich die unveränderten Ausgangsverbindungen zurückgewonnen

25 1v Pip; 26 1k Pip; 27 1n Pip; 28 1h Pip; 29 1h Benzylamin; 30 1w Pip; 31 1x Pip; 32 1f Pip.

\* nur Abweichungen v.d. allg. Vorschr. angg. Pip = Piperidin

Die für eine Verwendung der Harnstoffe als „verkappte Isocyanate“ wesentliche Frage des Auftretens von freiem Isocyanat, die wegen der damit verbundenen Probleme<sup>1)</sup> bedeutungsvoll ist, kann bisher verneint werden, da ich bisher im Reaktionsansatz UV- bzw. IR-spektroskopisch kein Isocyanat (Weg A) oder Acylisocyanat (Weg B) nachweisen konnte. Weitere Untersuchungen sind jedoch geplant. Da in der Reihe analoger Thioharnstoffe zweifelsfrei ausgeschlossen werden konnte, daß die Reaktion über freies Isocyanat erfolgt<sup>11)</sup>, ist ein analoges Verhalten für diese Stoffklasse nicht auszuschließen. Auch der Frage nach dem Mechanismus der Reaktion, ob es dabei zu einem nucleophilen Austausch analog zur bekannten Darstellung substituierter Harnstoffe aus Aminen und Harnstoff<sup>12)</sup> oder anderen Wegen kommt, soll durch weitere Untersuchungen nachgegangen werden.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: Schmelzpunktapparatur nach Linström, uncorr.; *IR*: Pye-Unicam SP 1100 und Philipps SP 3-200 (KBr); *N*-Autoanalyser Coleman; *Schöniger*-Best. von Chlor; *SC*: Merck-Lobar®-Fertigsäulen Gr. B; Li Chromprep® Si (40-63µm) Abimed-Pumpe 1,9-2 ml/min; UV-Detektion, Säulenbelastung 300-500 mg je Einzeltrennung.

#### *Allgemeine Darstellungsmethode der N-Acyl-Harnstoffderivate*

Äquimol. Mengen entsprechender Amide und Isocyanate werden in absol. Dioxan (je 10 mmol Ansatz 25 ml) unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h zum Sieden erhitzt. Bei schwerlöslichen Amiden wird die Dioxanmenge bis zur klaren Lösung in der Wärme erhöht. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und/oder die Mutterlauge weitgehend eingengt, ggf. mit Petrolether versetzt und ausfallende Produkte abgesaugt und aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert, bis sich im DC in mehreren Laufmitteln nur ein Fleck zeigt. Bisher zeigte sich Dioxan auch in den Fällen, in denen in der Lit. andere Lösungsmittel angegeben sind, durch bessere Ausbeute überlegen. Ohne weitere Angaben handelt es sich um weiße, kristalline Substanzen.

#### *Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung mit Aminen unter Standardbedingungen*

Es wurden äquimol. Mengen Harnstoff und Amin in absol. Dioxan unter Feuchtigkeitsausschluß 2 1/2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (je 10 mmol Ansatz 25 ml Lösungsmittel, bei schwer löslichen Harnstoffen bis zum Lösen in der Wärme erhöht). Danach 12 h kühl stellen. Niederschläge absaugen (Fraktion A). Dann die Lösung mit Petrolether erschöpfend fällen und erneut absaugen (Fraktion B). Die Mutterlauge bis zur Trockne bzw. öligem Rückstand einengen (Fraktion C). Alle Fraktionen dc überprüfen und aus geeigneten Lösungsmitteln fraktioniert auskristallisieren oder, nach dc-Optimierung, sc trennen. Die Ansätze, die während der Reaktionsdauer stärkere Verfärbungen zeigten, wurden vorzeitig abgebrochen und wie oben aufgearbeitet. Bei den Spaltungsversuchen wurde in der Regel ein mehr oder weniger großer Anteil nicht umgesetzter Ausgangsverbindungen gefunden, daneben Spaltprodukte, nicht umgesetztes Nucleophil usw. Wegen dieser Komplexizität war es in einigen Fällen nicht möglich, eine quantitative Aufarbeitung durchzuführen. Insoweit sind Ausbeuteangaben nur als Anhaltspunkte zu werten. Angegebene Ausb. beziehen sich auf die maximal mögliche Umsetzungsrate.

**Literatur**

\* Dies deckt sich mit Erfahrungen bei Thioharnstoffderivaten<sup>10)</sup>

- 1 A. Munn, *Ann. Occup. Hyg.* 8, 163 (1965).
- 2 S. Petersen, *Liebigs Ann. Chem.* 562, 210 (1949).
- 3 Dissertation *H. J. Hornung*, Hamburg 1967.
- 4 A. W. Hoffmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 15, 407 (1882).
- 5 R. Arnold und J. Nelson, *Chem. Rev.* 57, 47 (1957).
- 6 M. O. Lozinskii und P. S. Pel'kis, *Russ. Chem. Rev.* 37, 363 (1968); *C. A.* 69, 43533t (1968).
- 7 E. D. Armstutz und R. R. Meyer in *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 462 (1943).
- 8 R. W. Taft jr., *J. Am. Chem. Soc.* 74, 2729, 3120 (1952); 75, 4231 (1953).
- 9 L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 96 (1937).
- 10 N. Kreutzkamp, unveröffentlichte Versuche.
- 11 N. Kreutzkamp und R. Liebig, unveröffentlichte Versuche.
- 12 S. Petersen in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, S. 126, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.
- 13 J. Stieglitz und R. B. Earle, *Am.* 30, 416 (1903).
- 14 B. Holzfelt und A. Joensson, *J. Med. Pharm. Chem.* 5, 231 (1962).
- 15 Y. M. Beasley, V. Petrow und O. Stephenson, *J. Pharmacol.* 13, 694 (1961).
- 16 N. W. Gabel und S. B. Binkley, *J. Org. Chem.* 23, 644 (1958).
- 17 G. Frerichs, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 237, 326 (1899).
- 18 B. Kühn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 17, 2880 (1884).
- 19 W. A. Jacobs und M. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.* 39, 2433 (1917).
- 20 L. I. Samarai, V. P. Belaya, G. F. Galenko und G. J. Derkach, *Zh. Org. Khim.* 6, 85 (1970); *C. A.* 72, 90006v (1970).
- 21 H. L. Wheeler und W. M. Sander, *J. Am. Chem. Soc.* 22, 371 (1900).
- 22 A. W. Hoffmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14, 2735 (1881).
- 23 A. Haque, J. Weisgerber, D. Kotzias, W. Klein und F. Korte, *J. Environ. Sci. Health Part B* 11, 211 (1976).
- 24 M. Bouchetal de la Roche, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 31, 22 (1904).
- 25 W. Gebhardt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 17, 3040 (1884).
- 26 H. L. Wheeler und T. B. Johnson, *Am.* 27, 218 (1902).
- 27 P. Fruit und J. T. Witkowski, *J. Med. Chem.* 13, 574 (1970).

[Ph 128]