

4-Brom- $\omega$ -chlor-acetophenon-nitroguanylhydrazone (X): Aus 2.3 g 4-Brom- $\omega$ -chlor-acetophenon ( $1/100$  Mol) und 1.2 g Nitroaminoguanidin ( $1/100$  Mol) gewinnt man farblose Prismen, die bei  $164^\circ$  verpuffen. Ausb. 2.5 g (75% d. Th.).

$C_9H_9O_2N_5ClBr$  (334.5) Ber. N 20.94 Gef. N 21.18

4. $\omega$ -Dibrom-acetophenon-nitroguanylhydrazone (XI): Aus 1.2 g Nitroaminoguanidin ( $1/100$  Mol) und 2.8 g 4. $\omega$ -Dibrom-acetophenon ( $1/100$  Mol) isoliert man glänzende Prismen, die bei  $166^\circ$  verpuffen. Ausb. 3.2 g (85% d. Th.).

$C_9H_9O_2N_5Br_2$  (379.0) Ber. N 18.48 Br 42.17 Gef. N 18.56 Br 42.32

4-Chlor- $\omega$ -brom-acetophenon-nitroguanylhydrazone (XII): Aus 1.2 g Nitroaminoguanidin ( $1/100$  Mol) und 2.3 g 4-Chlor- $\omega$ -brom-acetophenon ( $1/100$  Mol) erhält man farblose, glänzende Prismen, die bei  $172^\circ$  verpuffen. Ausb. 3.1 g (93% d. Th.).

$C_9H_9O_2N_5ClBr$  (334.6) Ber. N 20.93 Cl 10.60 Br 23.88 Gef. N 21.07 Cl 10.76 Br 24.15

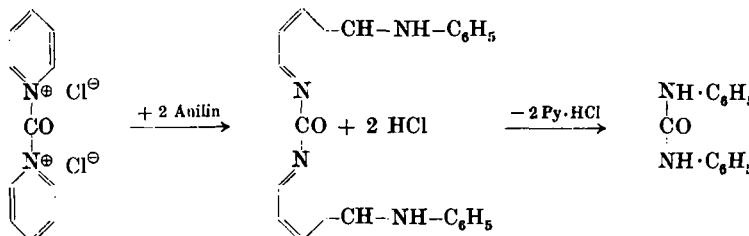
### 371. Christoph Scholtissek: Synthesen mit Hilfe des Dipyridiniumsalzes des Phosgens

[Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 6. August 1956)

Das Anlagerungsprodukt von Phosgen an Pyridin wurde als Dipyridiniumsalz des Kohlenoxychlorids im Sinne von Kröhnke<sup>1)</sup> erkannt. Die Substanz eignet sich im Laboratorium für alle in der Phosgenchemie bisher bekannt gewordenen Reaktionen und zeichnet sich durch ihre besonders einfache Handhabung aus.

Beim Einleiten von Phosgen in Pyridin, das mit einem inerten Lösungsmittel verdünnt war, fiel ein gelbes mikrokristallines Pulver der Zusammensetzung  $Pyridin_{2.5}COCl_2$  (I) aus, das sich mit Wasser zu  $CO_2$ ,  $HCl$  und Pyridin zersetzte. Die Substanz ist stark hygroskopisch, erweist sich aber in gut verschlossenen Gefäßen in reinem Zustand im Dunkeln für längere Zeit haltbar. Dabei lässt sie sich leicht handhaben und abwiegen, da sie fast geruchlos ist. Die Vermutung, daß es sich bei dieser Verbindung um das Dipyridiniumsalz des Phosgens im Sinne von F. Kröhnke<sup>1)</sup> handele, wurde dadurch bestätigt, daß die Mischung von gleichen Teilen I mit Anilin in absol. Äther nach Zusatz von Wasser zunächst ein rotes Pulver ergab, das weder in Äther noch in Wasser löslich war, nach gründlichem Waschen mit Äther und Wasser noch Chlor enthielt und bei dem Versuch, es aus Methanol umzukristallisieren, quantitativ in Diphenylharnstoff (Schmp.  $236^\circ$ ) und Pyridin-hydrochlorid zerfiel:



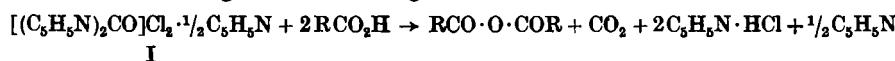
<sup>1)</sup> Angew. Chem. 65, 605 [1953].

In einem Patentbericht aus dem Jahre 1898<sup>2)</sup> ist die Verbindung  $\text{Pyridin}_2\text{COCl}_2$ , genannt „Chlorcarbonyl des Pyridins“, und ihre Verwendung zur Kohlensäureester-Synthese und als wasserabspaltendes Agens bereits beschrieben worden. Auffallend ist, daß in einigen früheren Arbeiten Umsetzungen mit Phosgen, die unter keinen Bedingungen zu erzwingen waren<sup>3)</sup>, erst in Pyridinlösung gelangen. Es war daher anzunehmen, daß Phosgen gerade in seinem Anlagerungsprodukt an Pyridin besonders reaktionsfähig war; die eigenen Untersuchungen bestätigten dies.

Auch Anlagerungsprodukte von Phosgen an einfache tertiäre Amine sind bekannt<sup>4)</sup> und finden unter energischen Bedingungen zur Herstellung vierfach substituierter Harnstoffe (Umlagerung bei hohen Temperaturen unter Abspaltung von  $\text{R}-\text{Cl}$ )<sup>5)</sup> oder Carbamidsäurechloriden (über das vermutete Zwischenprodukt  $(\text{CH}_3)_3\text{NCOCl}_2\text{Cl}^+$  unter anschließender Abspaltung von  $\text{CH}_3\text{Cl}$  bei  $60^\circ$ )<sup>6)</sup> Verwendung. Bei der Synthese von Säurechloriden mittels  $\text{COCl}_2$  wirkten tertiäre Basen ebenfalls katalytisch<sup>7)</sup>. Diese Produkte (z. B.  $[(\text{CH}_3)_3\text{N}]_2\text{COCl}_2$ ) erwiesen sich aber als weniger haltbar und weniger geeignet zu den hier beschriebenen Umsetzungen.

Mit Hilfe der Verbindung I ließen sich außerordentlich leicht die neutralen Kohlensäureester gewinnen (vergl. 1. c.<sup>2</sup>)). Eine Methode zur Lösung von Konfigurationsfragen in der Sterinchemie, die auch andere Autoren schon beschrieben hatten<sup>8)</sup>, konnte mit Hilfe dieser Substanz verbessert werden. Aus dem 4-Hydroxy-cholesterin, bei dem die beiden OH-Gruppen in *cis*-Stellung angeordnet sind, entstand auch mit einem großen Überschuß an I der cyclische Kohlensäureester, während beim Cholestan-triol-(3.5.6)-acetat-(3) und beim Cholsäure-methylester, in dem die OH-Gruppen weiter entfernt liegen, unter gleichen Bedingungen das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde.

Besonders einfach gestalteten sich Acylierungsreaktionen mit I, die, von der Säure ausgehend, über das Anhydrid in einem Arbeitsgang zur Acylverbindung führten. Die Überführung der Säure in das Anhydrid geschah dabei verlustlos nach folgender Gleichung:



Das freigesetzte Pyridin wirkte bei der nachfolgenden Acylierungsreaktion katalytisch.

Auch die bekannten Umsetzungen des Phosgens zu Harnstoffderivaten, Carbamidsäurechloriden, Isocyanaten und Urethanen ließen sich mit I unter viel milderen Bedingungen durchführen.

<sup>2)</sup> Dtsch. Reichs-Pat 109933 (1898); C. 1900 II, 460.

<sup>3)</sup> A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 300, 135 [1898].

<sup>4)</sup> J. Goubeau u. G. Winkelmann, Z. anorg. allg. Chem. 271, 235 [1953].

<sup>5)</sup> R. P. Lasstowski, J. appl. Chem. 19, 440 [1946]; Amer. Pat. 2403068 (1947); C. 1947 I, 117; Franz. Pat. 865210 (1941); C. 1941 II, 2139.

<sup>6)</sup> V. A. Rudenko, A. Ya. Yakubovich u. T. Ya. Nikiforova, J. gen. Chem. (USSR) 17, 2256 [1947].

<sup>7)</sup> Engl. Pat. 401643 (1933); C. 1934 II, 2133; Franz. Pat. 864515 (1941); C. 1941 II, 1909.

<sup>8)</sup> P. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller u. W. Lang, Helv. chim. Acta 31, 1455 [1948].

Besondere Vorteile bot I bei Synthesen unter Ausbildung von Ringen. Wie das Beispiel vom 4-Hydroxy-cholesterylcarbonat zeigte, tritt bei Verbindungen, die zwei reaktionsfähige Gruppen, wie z. B. OH-, NH<sub>2</sub>- oder SH- im Molekül im geeigneten Abstand voneinander enthalten, Ringschluß ein. Zwei weitere Beispiele für die Synthesen von 5-Ring-Verbindungen sind im Versuchsteil beschrieben. Ebenso lassen sich 6-Ring-Synthesen durchführen.

Liegen die beiden funktionellen Gruppen in der Moleköl weiter auseinander, so treten leicht Polymerisationsprodukte auf, wie sie z. B. als Polyharnstoffe und Polyurethane bekannt sind<sup>9</sup>). Das Dipyridiniumsalz des Phosgens dürfte bei diesen Reaktionen aber bestenfalls nur als Katalysator interessant werden, weil seine Herstellung zu kostspielig ist.

Auf die Möglichkeit der Durchführung von Grignard- und Friedel-Crafts-Synthesen sei nur kurz hingewiesen. So wurde nach 1 stdg. Kochen von I mit AlCl<sub>3</sub> in Benzol Benzoesäure gewonnen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für ein Stipendium.

### Beschreibung der Versuche

**Dipyridiniumsalz des Phosgens (I):** Beim Einleiten von COCl<sub>2</sub> in eine 10-proz. Pyridinlösung in absol. Benzol fiel unter leichter Erwärmung ein gelbes Pulver aus, das nach 30 Min. abgesaugt, mit absol. Benzol und tiefstesiedendem Petroläther gewaschen und i. Vak. unter heftigem Schütteln bei 20° getrocknet wurde. Zur Analyse wurde eine abgewogene Menge mit Wasser zersetzt und die gebildete Salzsäure gegen Phenolphthalein titriert.

C<sub>13,4</sub>H<sub>12,5</sub>ON<sub>2,5</sub>Cl<sub>2</sub> (296.7) Ber. Cl 23.90 Gef. Cl 24.00

Die Verbindung hat die Zusammensetzung Pyridin<sub>2,5</sub>COCl<sub>2</sub>. Bei längerem Stehenlassen i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> verliert sie 0.5 Mol. Pyridin.

**4-Hydroxy-cholesterylcarbonat:** 1 g 4-Hydroxy-cholesterin wurde in 60 ccm Benzol gelöst und mit 1.1 g I 1 Stde. bei 20° geschüttelt. Danach wurde der Reaktionsansatz mit Wasser zersetzt, noch 60 ccm Äther zugegeben und die organische Phase mit Wasser, Kalilauge und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Wegdampfen des Lösungsmittels ließ sich der Rückstand aus Methanol umkristallisieren. Blättchen vom Schmp. 172°. Ausb. praktisch quantitativ. Auch unter viel ungünstigeren Bedingungen, wie z. B. sechsfacher Überschuß an I und 10 Min. Schütteln in Äther, wurde noch eine Ausbeute von 85% an 4-Hydroxy-cholesterylcarbonat erhalten.

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub> (428.6) Ber. C 78.46 H 10.34 Gef. C 78.57 H 10.21

Das Infrarotspektrum zeigte eine starke Esterbande bei 5.50 μ, während die OH-Bande bei 2.9 μ entsprechend verschwunden war. Auffallend ist das Vorrücken der Esterbande zu kürzeren Wellenlängen, das sonst für β-Lactone charakteristisch ist<sup>10</sup>).

Durch kurzes Behandeln mit LiAlH<sub>4</sub> in Äther wurde 4-Hydroxy-cholesterin zurückgewonnen.

**Cholesterylacetat:** 3 g I wurden in 35 ccm absol. Xylol suspendiert und 1 ccm Eisessig zugesetzt. Nach Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung wurde rasch durch eine Glasfritte abgesaugt, mit 10 ccm Xylol nachgespült und 5 Stdn. mit 1 g Cholesterin unter Rückfluß gekocht. Nach Wegdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 113–114°. Mit authent. Cholesterylacetat keine Schmelzpunktsdepression. Ausb. praktisch quantitativ.

**Phenyl-methylcarbamidsäurechlorid, Diphenyl-dimethylharnstoff:** 3 g I wurden in 80 ccm Benzol mit 4 ccm Methylanilin 10 Min. geschüttelt, mit Wasser

<sup>9</sup>) O. Bayer, Angew. Chem. 59, 257 [1947].

<sup>10</sup>) L. J. Bellamy: Ultrarotspektrum und chemische Konstitution; Verlag Steinkopf, Darmstadt 1955.

versetzt und die organ. Phase mit verd. HCl und H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Platten vom Schmp. 89°<sup>11</sup>). Ausb. 600 mg.

Als dagegen die Benzollösung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht wurde, konnte der symmetrische Diphenyl-dimethylharnstoff isoliert werden. Aus Methanol Platten vom Schmp. 121°<sup>12</sup>).

**Methyl-phenylharnstoff, 1,4-Diphenyl-semicarbazid:** Zu einer Suspension von 2.5 g I in 100 ccm absol. Äther wurden 0.7 ccm Anilin in 50 ccm Äther gegeben und 10 Min. geschüttelt. Es trat sofort der stechende Geruch nach Isocyanat auf. Vom Niederschlag wurde dekantiert, zweimal mit Äther nachgespült und eine Lösung von Methylamin in Äther zugegeben. Sofort fiel ein Niederschlag aus, der abgesaugt wurde. Blättchen vom Schmp. 145°. Nach Umkristallisation aus Alkohol flache Prismen vom Schmp. 149–150°<sup>13</sup>). Ausb. an Methyl-phenylharnstoff praktisch quantitativ.

Wenn man zur Isocyanatlösung Phenylhydrazin gibt, erhält man ebenfalls sofort einen Niederschlag von 1,4-Diphenyl-semicarbazid. Schmp. 176°<sup>14</sup>).

**1,4-Diphenyl-2,5-dioxo-triazolin:** 500 mg 1,4-Diphenyl-semicarbazid + 3 g I wurden in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die rote Lösung wurde kalt filtriert. Auf Zusatz von absol. Äther schied sich nochmals ein roter Niederschlag ab, der ebenfalls entfernt wurde. Nach Wegdampfen des Lösungsmittels ließ sich der Rückstand aus Methanol oder Eisessig-Wasser umkristallisieren. Nadeln vom Schmp. 174° (Lit. 163°<sup>15</sup>)). Ausb. 70–80%. Mit dem Ausgangsmaterial wurde eine Schmelzpunktsdepression von 25° erhalten. Die Infrarotspektren waren völlig verschieden.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (253.2) Ber. C 66.39 H 4.38 N 16.59 Gef. C 66.33 H 4.24 N 16.71

**Oxazolidon-(2):** 4 g I wurden in 150 ccm absol. Äther suspendiert, 2 ccm Amino-äthanol zugesetzt und 10 Min. geschüttelt. Vom ölichen Rückstand wurde dekantiert, dieser mit heißem absol. Benzol erschöpfend extrahiert und der Äther und das Benzol abgedampft. Der Rückstand ließ sich aus Benzol umkristallisieren. Flache Prismen vom Schmp. 90°<sup>16</sup>). Leicht löslich in Wasser. Ausb. ca. 60%.

**Polyharnstoff aus Hexamethylendiamin und I:** 3 g I wurden in 80 ccm absol. Äther gelöst und 1.8 g Hexamethylendiamin in 40 ccm Äther zugetropft. Nach 10 Min. Schütteln wurde mit Wasser zersetzt und abgekühlt. Die ausgeschiedene amorphe Masse ließ sich absaugen und war außer in Eisessig und verd. Säuren in allen Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Durch Auskochen mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und anschließendes Ausfällen mit KOH ließ sich ein niedrigmolekularer Anteil abtrennen.

<sup>11</sup>) W. Michler u. R. Zimmermann, Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 1166 [1879].

<sup>12</sup>) W. Michler, Ber. dtsch. chem. Ges. **9**, 716 [1876].

<sup>13</sup>) R. Scholl u. K. Holdermann, Liebigs Ann. Chem. **345**, 382 [1906].

<sup>14</sup>) M. Freund u. B. B. Goldsmith, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2464 [1888].

<sup>15</sup>) M. Busch u. R. Frey, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1367 [1903].

<sup>16</sup>) L. Knorr u. P. Rössler, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1281 [1903].