

gen der Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Mehrzahl der aufgeführten Isocyanate wurde – um die Reaktion mit dem Wasserdampf der Luft während des Einwiegens zu vermeiden – bei den kristallinen Stoffen ohne definierte Einwaage gearbeitet. Flüssige Verbindungen wurden abpipettiert und successive mit trockenem Tetrachlorkohlenstoff im Verhältnis 1:1000 verdünnt. Bei diesen Konzentrationen konnte das Absorptionsmaximum der Isocyanatgruppe gut festgelegt werden.

Die Spektren wurden mit einem Infrarotspektrophotometer Modell 21 der Perkin-Elmer-Corporation aufgenommen, das mit den Rotationslinien der Bande des Kohlenmonoxyds bei $4.67\text{ }\mu$, mit Hilfe des Zentrums der Enveloppe der Rotationsstruktur der $4.25\text{-}\mu$ -Bande des Kohlendioxyds sowie auch mit dem Wasserdampfspektrum bei $\sim 3\text{ }\mu$ so justiert worden war, daß der Wellenlängenfehler weniger als $1/1000\text{ }\mu$ betrug. Eine entsprechende Genauigkeit in der Lokalisierung der Bandenmaxima könnte mit Sicherheit nur erreicht werden, wenn die Banden von ähnlicher Schärfe wären wie die benutzten Rotationslinien. Die Maxima der Isocyanatgruppenbanden sind jedoch flacher. Bei Wiederholungen wurden teilweise mehrfach die gleichen Zahlen für die Maxima der Isocyanatbanden gefunden. In ungünstigeren Fällen kamen auch Schwankungen um einige Einheiten der letzten Dezimale vor.

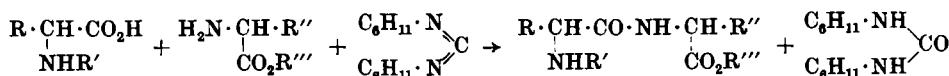
Den Herren Dr. F. Ballauf, Dr. P. Fischer, Dr. S. Petersen und Dr. W. Siefken danke ich für die Überlassung von Präparaten, der Direktion der Farbenfabriken Bayer A.G. für die Publikationserlaubnis.

391. Gerhard Schulz und Kurt Fiedler: Notiz zur Kenntnis der Carbodiimide

[Aus dem Hauptlaboratorium der Schering A. G., Berlin-West]

(Eingegangen am 3. August 1956)

J. C. Sheehan und G. P. Hess¹⁾ haben eine Methode zur Knüpfung der Peptidbindung mittels des *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimids²⁾ beschrieben, der das nachfolgende Reaktionsschema zugrunde liegt:



Wir wollten diese Methode heranziehen, um kleinste Mengen sehr wertvoller Carbonsäuren und Alkohole möglichst quantitativ in die entsprechenden Ester umzusetzen, da alle anderen bekannten Ester-Synthesen für unseren speziellen Zweck entweder nicht geeignet waren oder zu keinen befriedigenden Resultaten führten.

Wir haben Steroidalkohole und Carbonsäuren in Dimethylformamid oder auch Pyridin als Lösungsmittel in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid umgesetzt. Je nach Art der Säurekomponente kristallisierte aus der Reaktionslösung mehr oder weniger schnell fast analysenreiner *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff aus, jedoch auch nie mehr als 50 % der bei einer quantitativen Veresterung zu erwartenden Harnstoffmenge. Bei der Aufarbeitung unserer Ansätze fanden wir den Steroidalkohol unverändert wieder.

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 [1955].

²⁾ E. Schmidt, F. Hitzler u. E. Lahde, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1933 [1938].

Führten wir die Umsetzung unter Fortlassung des Steroidalkohols unter sonst völlig gleichen Bedingungen durch, so kristallisierte der *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff ebenfalls aus.

Tafel 1. Umsetzung von Steroidalkoholen und Carbonsäuren bzw. Carbonsäuren mit *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid

Testosteron mMol	Carbonsäure mMol	DHC mMol	DHH mg	Bemerkung
1	1 Benzoësäure	1	47.9 = 21.5%	DMF, 20°
1	1 Benzoësäure	1	133.2 = 59.5%	DMF, 20°, 1 mMol Tosyl-OH
1	1 Benzoësäure	1	98.8 = 44.2%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
1	2 Benzoësäure	1	105.4 = 47.2%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
1	4 Benzoësäure	1	102.0 = 45.5%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
1	2 Benzoësäure	2	209.6 = 46.7%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
1	2 Benzoësäure	1	106.9 = 47.7%	DMF, 100°, 5 mg Tosyl-OH
1	2 Benzoësäure	1	76.7 = 34.3%	Pyridin, 20°
1	1 <i>p</i> -Chlorphenoxy- essigsäure	1	110.6 = 49.4%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
1	1 Önanthsäure	1	117.0 = 52.2%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
—	2 Benzoësäure	1	109.2 = 48.8%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH
—	2 Önanthsäure	1	112.6 = 50.5%	DMF, 20°, 5 mg Tosyl-OH

DHC = *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid, DHH = *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff, DMF = Dimethylformamid, Tosyl-OH = *p*-Toluolsulfonsäure.

Die Aufarbeitung unserer Versuche mit Benzoësäure führte nicht zur Isolierung des von uns erwarteten Benzoësäure-anhydrids. Wir fanden eine Verbindung vom Schmp. 164–165° und der Summenformel $C_{20}H_{28}O_2N_2$. Durch alkalische Verseifung konnten wir sie fast quantitativ in *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff und Benzoësäure aufspalten, womit wir die angenommene Struktur eines *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-benzoyl-harnstoffes als bestätigt erachteten.

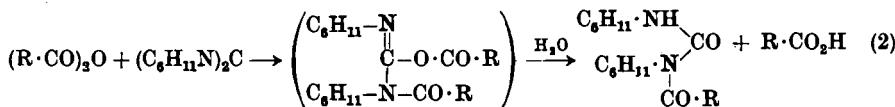
Um zu entscheiden, ob diese *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-acyl-harnstoffe durch Addition der Carbonsäure an das Carbodiimid entstehen oder ob zunächst die Säure vom Carbodiimid anhydriert und dann an überschüssiges Carbodiimid addiert wird, haben wir *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid mit verschiedenen Säureanhydriden umgesetzt:

Tafel 2. Umsetzung von *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid mit Säureanhydriden

Anhydride mMol	DHC mMol	Tosyl-OH mg	<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- <i>N</i> -acyl-harnstoff
1 Benzoësäure-	1	5	354.5 mg <i>N</i> -Benzoyl- = 97.5%
2 Önanthsäure-	2	—	358.8 mg <i>N</i> -Önanthoyl- = 53 %
2 Pelargonsäure-	2	—	286.2 mg <i>N</i> -Pelargonoyl- = 36.5%
2 Undecylsäure-	2	—	— nur ölige Reaktionsprodukte
2 Laurinsäure	2	—	— keine Reaktion beobachtet

Die Umsetzung vollzieht sich glatt, wenn man in Dimethylformamid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt.

Den Ablauf der Reaktion zwischen *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid und organischen Säuren möchten wir wie folgt formulieren:



Die Isolierung des vermuteten Zwischenproduktes *N,N'*-Dicyclohexyl-*O,N*-dibenzoyl-isoharnstoff haben wir nicht versucht. Seine Existenz ist jedoch dadurch wahrscheinlich gemacht, daß man unter den hydrolytischen Bedingungen der Aufarbeitung neben den *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-acyl-harnstoffen die freie Säure isoliert, während das Reaktionsgemisch aus Carbodiimid und Säureanhydrid keine saure Reaktion zeigt.

Beschreibung der Versuche

N,N'-Dicyclohexyl-*N*-benzoyl-harnstoff: a) 1 mMol Testosteron und 2 mMol Benzoesäure werden in 3 ccm Dimethylformamid gelöst, dann werden 1 mMol *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid und 5 mg *p*-Toluolsulfinsäure hinzugegeben. Schon nach kurzer Zeit erfolgt eine kristalline Ausscheidung. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird filtriert und das Kristallat mit wenig Äther gewaschen: 106.4 mg *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff, Schmp. 229–230°. Das Präparat zeigte mit einer authentischen Verbindung keine Depression.

Das Filtrat wird in Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert und der Extrakt nacheinander mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (480 mg, Schmp. 141–148°) wird mit Hexan behandelt, wobei 280 mg Testosteron ungelöst bleiben. Aus der Hexanlösung erhält man durch fraktionierte Kristallisation den *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-benzoyl-harnstoff vom Schmp. 164–165° (Hexan).

$C_{20}H_{28}O_2N_2$ (328.5) Ber. C 73.2 H 8.6 N 8.5
Gef. C 73.2, 73.2 H 8.7, 8.6 N 8.0, 8.4

b) 1 mMol Benzoesäure-anhydrid, 1 mMol *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid und 5 mg *p*-Toluolsulfinsäure, in 5.5 ccm Dimethylformamid gelöst, werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser zerlegt, in Äther aufgenommen und mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, der Äther über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Rückstand: 382.6 mg, Schmp. 150–156°. Durch Umkristallisieren aus Hexan wird die Substanz rein erhalten, Schmp. 164–165°. 354.5 mg *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-benzoyl-harnstoff.

Verseifung des *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-benzoyl-harnstoffs: 1 mMol *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-benzoyl-harnstoff wird mit 4 mMol KOH in 7 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und die Reaktionslösung in Wasser gegossen. 203.6 mg reiner *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff, Schmp. 228–229° (entspr. 97% d. Th.), fallen kristallin aus. Die wäßrige Lösung wird angesäuert, ausgeäthert und im Ätherrückstand die Benzoesäure bestimmt: 120 mg (entspr. 98% d. Th.), Schmp. 118/119–120°.

N,N'-Dicyclohexyl-*N*-önanthoyl-harnstoff: 2 mMol Önanthsäure-anhydrid und 2 mMol *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid, in 6.5 ccm Dimethylformamid gelöst, werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser zerlegt, in Äther aufgenommen und mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, der Äther über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft: Der Rückstand (836.2 mg)

wird mit Hexan ausgekocht und die Hexanlösung zur Trockene gebracht. Es hinterbleiben 422.4 mg Kristalle vom Schmp. 79–89°. Aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert, erhält man den *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-önanthoyl-harnstoff vom Schmp. 99–101°.

$C_{20}H_{36}O_2N_2$ (336.5) Ber. C 71.4 H 10.7 N 8.3 Gef. C 71.3 H 10.9 N 8.0

N,N'-Dicyclohexyl-*N*-pelargonoyl-harnstoff: 2 mMol Pelargonsäure-anhydrid und 2 mMol *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid, in 6.5 ccm Dimethylformamid gelöst, werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser zerlegt, in Äther aufgenommen, dieser mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand, 966.2 mg, wird durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser rein erhalten. 266.2 mg *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-pelargonoyl-harnstoff, Schmp. 73–74°.

$C_{22}H_{40}O_2N_2$ (364.6) Ber. C 72.5 H 10.99 Gef. C 72.2 H 11.00

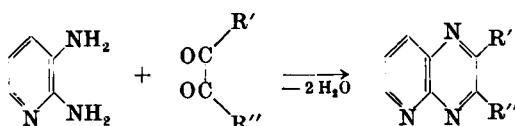
392. Walter Ried und Joachim Grabosch¹⁾: Notiz über N-substituierte 2.3-Diamino-pyridine und 2.3-Dianilino-chinolin

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 29. August 1956)

Wie 2.3-Diamino-pyridin bildet auch 2-Anilino-3-amino-pyridin mit α -Dicarbonylverbindungen Derivate des 1.4.5-Triaza-naphthalins. Darstellung und Eigenschaften der neuen Base 2.3-Dianilino-chinolin werden beschrieben. Die Verbindung wird durch einige Derivate und eine Ringschlußreaktion charakterisiert.

2.3-Diamino-pyridin wurde zum ersten Male von A. E. Tschitschibabin und A. W. Kirsanow²⁾ 1927 durch Reduktion von 2-Amino-3-nitro-pyridin mit Zinn und Salzsäure dargestellt. Dieses Diamin kondensiert mit α -Dicarbonylverbindungen zu 1.4.5-Triaza-naphthalin-Derivaten:



Tschitschibabin³⁾ beschrieb die entsprechenden Reaktionen von 2.3-Diamino-pyridin mit Benzil und Phenanthrenchinon. V. Petrow und J. Saper³⁾ gelang durch Verwendung von Glyoxal als Reaktionspartner die Synthese des unsubstituierten Grundkörpers. J. B. Ziegler⁴⁾ kondensierte 2.3-Diamino-pyridin mit Alloxan zu 8-Aza-flavin.

Die von O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz⁵⁾ und von H. Rudy und O. Majer^{6,7)} dargestellten einfach substituierten 2.3-Diamino-pyridine vom Ty-

¹⁾ Teil der Diplomarb. J. Grabosch, Frankfurt a. M. 1956.

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 766 [1927]. ³⁾ J. chem. Soc. [London] 1948, 1389.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 1891 [1949]. ⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2593 [1936].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1243 [1938]. ⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 933 [1939].