

Methionin: 1.31; 1.37; 1.41% (Bärnstein)

Mittelwert $1.36 \pm 0.05\%$, entsprechend $7.2 \pm 0.3\%$ des Gesamtschwefels.

II) Neurotoxisch voll wirksame, gereinigte Fraktion des Bothrops jararaca-Giftes.

1) Bestimmung des Gesamtschwefels nach Schöberl¹⁾.

32.710 mg Sbst. ergaben 4.945 mg Benzidinsulfat. — 29.770 mg Sbst. ergaben 4.610 mg Benzidinsulfat.

Gef. S = 1.72; 1.76.

2) Bestimmung von Cystin(-S-S-) und Methionin nach Bärnstein⁶⁾.

198.81 mg Gift wurden ebenso wie beim Crotoxin beschrieben hydrolysiert und die erhaltene Lösung dann auf 25 ccm gebracht. Für den Titrationsgang wurden 2-mal je 10 ccm Lösung verwandt. Zur Titration auf Cystin(-S-S-) wurden 3.80 und 3.79 ccm, zu der auf Methionin 0.55 und 0.60 ccm Kaliumbijdodatlösung verbraucht, was einem Cystin(-S-S-)Gehalt von 5.75 und 5.73% sowie einem Methionin-Gehalt von 1.03 und 1.12% entspricht.

175. Fritz Zetzsche, Erich Lüscher und Hans E. Meyer: Die Kennzeichnung von Carbonsäuren als Ureide mit Hilfe der Carbodiimide (I. Mittel.).

[Aus d. Chem. Instituten d. Universitäten Bern u. Berlin; vorgetragen in der Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am 11. April 1938.]

(Eingegangen am 21. April 1938.)

Die von C. Schall¹⁾ am Beispiel der Essig-, Benzoe- und Thiobenzoensäure beobachtete Erscheinung, daß Carbonsäuren sich an Carbodiphenylimid zu den entsprechenden monoacylierten Diphenylharnstoffanlagern, hat trotz des anscheinend glatten Verlaufes der Reaktion keine Beachtung als Hilfsmittel zur Kennzeichnung von Carbonsäuren gefunden, obwohl M. Busch²⁾ später das Verhalten der drei Aminobenzoensäuren und der Phthalsäure studierte. Da diese Reaktion, ähnlich wie die Veresterung mit Diazomethan, die Umwandlung einer Carbonsäure in ein Derivat ohne Mitwirkung von Alkalien wie bei der Phenacylbromid- und Dimethylsulfat-Methode, von Mineralsäuren wie bei der üblichen Veresterung, oder ohne Umwandlung in ein Säurechlorid als Zwischenprodukt ermöglicht und infolge der großen Reaktionsfähigkeit der Carbodiimide schon bei mäßiger Temperatur vor sich geht, schien sie uns geeignet, auch empfindliche Säuren zu kennzeichnen, zumal der Übergang in ein Ureid ein hohes Krystallisationsvermögen, verbunden mit einer Erhöhung des Schmelzpunktes, bezogen auf die zu Grunde liegende Säure, erwarten ließ. Diese Erwartungen veranlaßten uns, im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die Korkfettsäuren³⁾ und die Sporopollenine⁴⁾ die Reaktion von Schall zu erweitern.

1) Journ. prakt. Chem. [2] **64**, 261 [1901].

2) Journ. prakt. Chem. [2] **79**, 539 [1909].

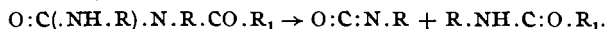
3) Letzte Mittel.: Journ. prakt. Chem. **150**, 140 [1938].

4) Letzte Mittel.: Journ. prakt. Chem. **148**, 267 [1937].

Die Ergänzung seiner Versuche unter Verwendung des Carbodiphenylimids zeigte am Beispiel der Stearin- und Ölsäure, daß die Erhöhung des Schmelzpunktes des Ureides gegenüber der Säure nur wenige Grad betrug, eine Folge des asymmetrischen Baues der Monoureide, verglichen mit den unsubstituierten Diarylharnstoffen. Auch das Carbodiphenylimid selbst ist infolge seiner geringen Haltbarkeit durch Polymerisation wenig als Reagens geeignet. Wir untersuchten deshalb das Carbodi-*p*-tolyl-, -4-bromphenyl-, -4-jodphenyl- und -naphthyl-(2)-imid, die Halogenverbindungen besonders im Hinblick auf die bekannten analytischen Vorteile, die diese Heteroatome vornehmlich beim Vorliegen hochmolekularer Säuren bieten.

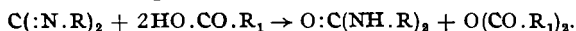
Aus unseren Untersuchungen ergab sich, daß die Reaktionsgeschwindigkeit auch in verdünnten Lösungen genügend groß ist. Sie schwankt beim Carboditolylimid zwischen einigen Sekunden (Trichloressigsäure, 18°) und 3½ Stdn. (Stearinsäure, 58°). Die Umsetzung erfolgt, wenn keine störenden Nebenreaktionen auftreten, praktisch quantitativ. Als Lösungsmittel eignen sich Äther, Petroläther, Benzolkohlenwasserstoffe, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Aceton und Pyridin, soweit es mit den betreffenden Säuren keine unlöslichen Salze gibt. Wenig geeignet sind Alkohole. Der normale geringfügige Wassergehalt dieser Lösungsmittel hat sich nicht störend bemerkbar gemacht. Die Reaktionstemperatur kann je nach der Reaktionsgeschwindigkeit von Raumtemperatur bis etwa 80° liegen. Höhere Temperaturen sind nicht empfehlenswert, da nach unseren Beobachtungen mit steigender Temperatur Nebenreaktionen mehr und mehr in den Vordergrund treten. Es sind dies:

1) Der Zerfall der gebildeten monoacylierten Harnstoffe in Isocyanat und Säureanhydrid²⁾:



Das Isocyanat kann mit noch nicht umgesetzter oder überschüssiger Säure weiter reagieren unter Bildung von Säureanhydrid, Diarylharnstoff und Kohlendioxyd²⁾.

2) Die direkte Bildung von Säureanhydrid und Harnstoff:



Diese Reaktion ist bereits von Busch²⁾ an der Phthalsäure beobachtet worden. Sie tritt aber auch bei anderen nicht so leicht anhydrierbaren Säuren auf. Von der nach 1) sich abspielenden Reaktion unterscheidet sie sich dadurch, daß das Imid quantitativ in Harnstoff übergehen, während nach 1) höchstens die Hälfte des Imides in Harnstoff verwandelt werden kann. Die Temperaturabhängigkeit zeigt folgendes Beispiel:

Eine 10-proz. Lösung von Ölsäure in Benzol und Carbodibromphenylimid gaben bei 40° 35% Ureid und 65% Diarylharnstoff, bei 80° kein Ureid und quantitativ Harnstoff.

Das Auftreten der Reaktion 2) ist ferner von der Natur der Säure und der des Imides abhängig. So gibt weiter das Carbodibromphenylimid mit Stearinsäure 49% Ureid, mit Linol-, Linolen- und Ricinolsäure quantitativ Diarylharnstoff. Das Carbo-di-[4-jod-phenyl]-imid zeigte zwar gleiches Verhalten gegenüber der Ricinol-, Linol- und Linolensäure, gab aber mit Stearinsäure nur 40% und mit Ölsäure nur 20% Ureid. Carbodiphenyl- und Carboditolylimid zeigten erst bei höheren Temperaturen (in sied. Toluol und Xylol)

eine verhältnismäßig geringfügige Harnstoffbildung. Die halogenhaltigen Carbodiimide eignen sich demnach nicht allgemein für die Umwandlung von Carbonsäuren in Ureide.

3) Die Umwandlung von monomeren Carbodiimiden in polymere, nicht mit Carbonsäuren im gewünschten Sinne reagierende Verbindungen. Die hier besprochenen Substanzen zeigen diese Erscheinung nur in untergeordnetem Maße.

Am geeignetsten erwies sich von den hier besprochenen Carbodiarylimiden das Carboditolylimid. Es wird im äquimolekularen Verhältnis oder im geringen Überschuß angewandt. Die Wahl des Lösungsmittels richtet sich nach der Löslichkeit der Säure in diesem, wobei erfahrungsgemäß angenommen werden kann, daß das erwartete Ureid schwerer löslich ist als die Säure. Die Carbodiimide sind in fast allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther schon bei Raumtemperatur leicht löslich. Die allfällige Bildung von Diarylharnstoff zeigt sich dadurch an, daß sie in den genannten Lösungsmitteln selbst bei Siedetemperatur schwer löslich sind, meist auch schwerer löslich als die entsprechenden Ureide. Ihre Abtrennung ist hierdurch gegeben.

Die Nebenreaktion 1) kann noch benutzt werden, um über das Ureid eine weitere Kennzeichnung durch Umwandlung in das Arylid vorzunehmen. Die Arylide schmelzen im allgemeinen höher als die zugehörigen Ureide. Hierzu erhitzt man das Ureid entweder über seinen Schmelzpunkt — am besten im Vakuum zur Entfernung des abgespaltenen Isocyanates — oder erhitzt es längere Zeit in einem hochsiedenden Lösungsmittel. Gut hat sich 2—5 Min. langes Kochen in der 5—10-fachen Menge sek. Octylalkohols (Sdp. 180°) bewährt, soweit die Natur des Acylrestes derartig hohe Temperaturen zuläßt. Die unmittelbare Bildung der Säurearylide aus Carbodiimiden und Säure bei hohen Temperaturen, etwa in siedendem Nitrobenzol, Dekalin oder Tetralin hat sich infolge der dabei in den Vordergrund tretenden Nebenreaktionen 1—3 nicht bewährt, da ein quantitativer Verlauf selten gewährleistet ist.

Wir danken den HHrn. H. Overbeck und H. Lindlar für die Ausführung einiger Versuche.

Beschreibung der Versuche.

Mono-ureide des *symm.* Diphenylharnstoffs.

Benzoessäure: Farbl. Nadeln aus Benzol, Schmp. 128—129°.

$C_{20}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 8.86. Gef. N 8.87.

Stearinsäure: Spießförmige, lange Nadeln aus Methanol, Schmp. 79°.

$C_{31}H_{46}O_2N_2$. Ber. N 5.86. Gef. N 6.04.

Mono-ureide des *symm.* Di-*p*-tolyl-harnstoffs.

Trichloressigsäure: Feine farbl. Nadeln aus Methanol, Schmp. 118° bis 122° unter Gasentwicklung.

$C_{17}H_{16}O_2N_2Cl_3$. Ber. Cl 27.59. Gef. Cl 27.79.

Tetrolsäure: Aus wenig Aceton feine Nadeln, Schmp. 124°.

$C_{19}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 9.15. Gef. N 9.29.

Heptylsäure: Nadeln aus wenig Alkohol, Schmp. 125°.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$. Ber. C 75.00, H 7.95, N 7.99. Gef. C 75.05, H 8.09, N 8.11.

Nonylsäure: Nadelchen aus wenig Alkohol, Schmp. 97°.

$C_{24}H_{32}O_2N_2$. Ber. C 75.79, H 8.42, N 7.37. Gef. C 75.94, H 8.49, N 7.31.

Palmitinsäure: Nadeln aus Methanol, Schmp. 94—95°.

$C_{31}H_{46}O_2N_2$. Ber. C 77.78, H 9.69. Gef. C 77.90, H 9.68.

Stearinsäure: Tafeln aus Alkohol/Chloroform, 5:1, Schmp. 94°.

$C_{35}H_{50}O_2N_2$. Ber. N 5.84. Gef. N 5.53.

α -Brom-stearinsäure: Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 87°.

$C_{33}H_{49}O_2N_2Br$. Ber. N 4.79. Gef. N 4.58.

Brassidinsäure: Nadeln aus Methanol, Schmp. 81°.

$C_{37}H_{56}O_2N_2$. Ber. N 4.99. Gef. N 4.81.

Erucasäure: Nadeln aus Methanol, Schmp. 50°.

$C_{37}H_{56}O_2N_2$. Ber. N 4.99. Gef. N 4.51.

Benzoesäure: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 159°.

$C_{22}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 8.14. Gef. N 8.21.

Phenylpropioisäure: Feine schwach gelbe Nadelchen aus Methanol, Schmp. 200—204°.

$C_{24}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 7.61. Gef. N 7.72.

Hippursäure: Nadeln aus Methanol, Schmp. 151°.

$C_{24}H_{23}O_3N_3$. Ber. C 71.81, H 5.78. Gef. C 71.55, H 5.84.

3-Nitro-benzoesäure: Gelbe, kurze Nadeln aus Alkohol/Aceton, 1:1, Schmp. 197°.

$C_{22}H_{19}O_4N_3$. Ber. N 10.80. Gef. N 10.94.

4-Dimethylamino-benzoesäure: Kleine Nadeln aus Methanol/Tetrachlorkohlenstoff, 2:1, Schmp. 142—144°.

$C_{24}H_{29}O_2N_3$. Ber. N 10.85. Gef. N 10.80.

Zimtsäure: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 125°.

$C_{24}H_{22}O_2N_2$. Ber. N 7.57. Gef. N 7.34.

4-Acetoxy-benzoesäure: Nadeln aus Benzol, Schmp. 115—120°.

$C_{24}H_{22}O_4N_2$. Ber. N 6.97. Gef. N 6.75.

Daraus wurde durch längeres Stehenlassen bei Raumtemperatur in 7-proz. alkohol. KOH das 4-Oxybenzoesäure-*p*-toluidid vom Schmp. 207° (Lit. 207—209°) erhalten.

$C_{14}H_{13}O_2N$. Ber. N 6.17. Gef. N 6.11.

α -Phenyl-cinchoninsäure: Umsetzung in Pyridinlösung. Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 191—194°.

$C_{21}H_{25}O_2N_3$. Ber. N 8.97. Gef. N 9.20.

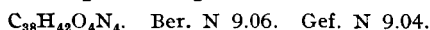
2'.4' - Dimethoxy - benzophenon - carbonsäure - (2): Gedrungene Tafeln aus Aceton, Schmp. 143—145°.

$C_{31}H_{28}O_6N_2$. Ber. N 5.51. Gef. N 5.62.

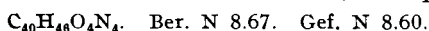
Resorcyldiacetylsäure: Kompakte Stäbchen aus Aceton, Schmp. 126—128°.

$C_{40}H_{38}O_6N_4$. Ber. N 8.21. Gef. N 8.10.

Korksäure: Feine spießförmige Nadeln aus Alkohol, Schmp. 182°.



Sebacinsäure: Feine Nadeln aus Alkohol, Schmp. 170—171°.



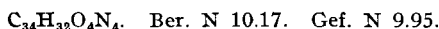
Phellogensäure: Umsetzung in Benzol/Pyridin. Nadelchen aus Alkohol/Chloroform, 3:1, Schmp. 169°.



Eikosandicarbonsäure: Umsetzung in Benzol/Pyridin. Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 172°.



Fumarsäure: Schöne spießförmige Nadeln aus Alkohol, Schmp. 171° bis 172°.



Phellonsäure: Feine Nadeln aus Benzol/Chloroform, 2:1, Schmp. 139—140°.



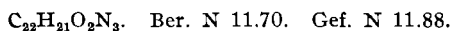
Phloionolsäure: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 155—156°. Umsetzung in Benzol/Pyridin.



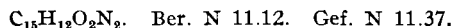
Phloionsäure: Umsetzung in Benzol/Pyridin. Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 179—180°.



Entsprechend den Ergebnissen von Busch²⁾ mit den 2-, 3- und 4-Aminobenzoensäuren und Carbodiphenylimid erhielten wir mit Carboditolylimid und 4-Amino-benzoensäure in Pyridin eine nahezu unlösliche farblose Substanz, die bis 350° nicht schmolz; sie dürfte das *p*-Tolyl-ureido-benz-*p*-toluidid darstellen.

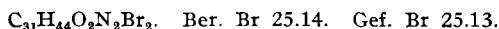


Mit Anthranilsäure bildete sich das bei 270° schmelzende *p*-Tolyl-diketotetrahydrochinazolin.

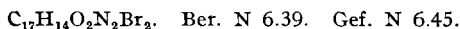


Mono-ureide des *symm.* Di-4-bromphenyl-harnstoffs.

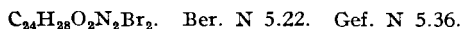
Stearinsäure: Aus Alkohol/Chloroform schöne Nadeln, Schmp. 94°.



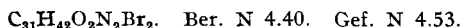
α -Crotonsäure: Nadeln aus Benzol/Ligroin, 1:3, Schmp. 128°.



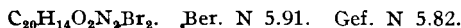
ω -Undecylensäure: Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 84—85°.



Ölsäure: Fettige Krystalle aus Alkohol, Schmp. 42—43°.



Benzoensäure: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 197°.



Mono-ureide des *symm.* Di-4-jodphenyl-harnstoffs.

Stearinsäure: Nadeln aus Chloroform, Schmp. 134°.

 $C_{31}H_{44}O_2N_2J_2$. Ber. N 3.97. Gef. N 4.05.

Ölsäure: Nadelchen aus Alkohol, Schmp. 93°.

 $C_{31}H_{42}O_2N_2J_2$. Ber. N 3.85. Gef. N 4.01.

Benzoesäure: Nadeln aus Alkohol/Chloroform, 4:1, Schmp. 215°.

 $C_{20}H_{14}O_2N_2J_2$. Ber. N 4.91. Gef. N 4.85.Mono-ureide des *symm.* Di-naphthyl-(2)-harnstoffs.

Stearinsäure: Kleine Nadeln aus Alkohol/Chloroform, 4:1, Schmp. 94°.

 $C_{39}H_{50}O_2N_2$. Ber. N 4.84. Gef. N 4.93.

Benzoesäure: Glänzende Nadelchen aus Methanol, Schmp. 165°.

 $C_{28}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 6.73. Gef. N 6.68.

Der als Nebenprodukt bei der Darstellung der Ureide des Di-4-bromphenyl-harnstoffs erhaltene Di-4-bromphenyl-harnstoff ist in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Aus viel Aceton schöne Nadeln vom Schmp. 275—277°.

 $C_{13}H_{10}O_2N_2Br_2$. Ber. N 7.57. Gef. N 7.68.

Die Umwandlung der Ureide in die Arylide sei an folgenden Beispielen dargestellt:

Oleïnyl-di-4-bromphenyl-harnstoff wurde einige Stunden auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 80—82°. Mischschmp. mit aus Ölsäurechlorid und 4-Brom-anilin hergestellter Vergleichssubstanz vom Schmp. 81—82° ebenfalls 80—82°.

 $C_{24}H_{38}ONBr$. Ber. N 3.22. Gef. N 3.06.

Stearyl-di-*p*-tolyl-harnstoff wurde im Vak. auf 130° 1 Stde. erhitzt. Der Rückstand schmolz vor dem Umkrystallisieren bei 96°, nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 98°. Mischschmp. mit Stearinsäure-*p*-toluidid vom Schmp. 99° : 98°.

1 g Benzoyl-di-*p*-tolyl-harnstoff wurde in 20 ccm Amylalkohol 1½ Stdn. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Nach dem Verdampfen des Alkohols im Vak. wurde der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Es wurden schöne Nadeln vom Schmp. 157° erhalten, die nach Mischschmp. und Analyse das Benzoesäure-*p*-toluidid darstellten.

 $C_{14}H_{18}ON$. Ber. N 6.63. Gef. N 6.75.

Je 0.5 g Suberyl-ditolyl-harnstoff und Erucayl-ditolylharnstoff wurden in 5 ccm sek. Octylalkohol 5 Min. im Sieden erhalten. Die nach dem Erkalten auskrystallisierten Substanzen wurden mit Methanol gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausb. an Toluidid gegen 90%. Das erhaltene Korksäure-di-*p*-toluidid schmolz bei 217—218° (Lit. 218°), das Erucasäure-*p*-toluidid bei 57—58° (Lit. 57—58°).