

ERICH VOWINKEL

Reaktionen von Phenolen mit Dicyclohexylcarbodiimid

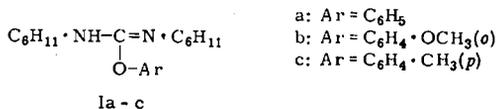
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 30. Januar 1963)

Dicyclohexylcarbodiimid bildet mit Phenolen in reversibler Reaktion *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-aryl-isoharnstoffe. Die Bildungsgeschwindigkeit ist abhängig vom Lösungsmittel. Im Falle der Nitrophenole lagern sich die Isoharnstoffäther zu *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-aryl-harnstoffen um. Diese gehen oberhalb ihres Schmelzpunktes unter Abspaltung von Cyclohexylisocyanat in die entsprechenden sekundären Amine über. *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[4-nitro-phenyl]-harnstoff bildet mit *p*-Nitrophenol sowie mit [4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin Molekülverbindungen.

Im Jahre 1909 fanden M. BUSCH und Mitarbb.¹⁾ daß Phenol mit *Diphenylcarbodiimid* beim Erhitzen auf ca. 160° *O,N,N'*-Triphenyl-isoharnstoff bildet. Sie konnten auf diese Weise auch andere schwach saure Phenole zu Isoharnstoffäthern umsetzen. Die entsprechenden Reaktionen mit Di- und Trinitrophenolen führten zu trisubstituierten Harnstoffen. Im Zusammenhang mit Arbeiten über den Mechanismus bei der Ätherbildung nach der Carbodiimidmethode²⁾ wurden hier analoge Umsetzungen mit *Dicyclohexylcarbodiimid* *) durchgeführt. Diese brachten in einigen Punkten abweichende Ergebnisse.

Phenol reagiert mit DCC bei 100° unter Bildung von *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenylisoharnstoff (Ia). Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird das nicht umgesetzte Phenol mit Natronlauge entfernt und das überschüssige DCC mit Eisessig zu *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff **) zersetzt. Die Isolierung des Isoharnstoffäthers erfolgt dann über das gut kristallisierende Pikrat, nach dessen chromatographischer Zerlegung an Al₂O₃ Ia in 71-proz. Ausbeute erhalten wird. Ia ist bei Raumtemperatur beständig, zerfällt jedoch bei höherer Temperatur in seine Ausgangskomponenten.



Wie Phenol bilden auch Guajacol und *p*-Kresol Isoharnstoffäther. Der *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-[*p*-tolyl]-isoharnstoff (Ic) kann in reiner Form nur als Pikrat isoliert werden. Wird dieses chromatographisch an Al₂O₃ zerlegt, so erhält man eine helle, zähe Flüssigkeit, in der kleine Mengen Carbodiimid infrarotspektrographisch zu erkennen sind ($\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{N}}$ 2105/cm (4.75 μ)³⁾). Der Zerfall von Ic erfolgt also in geringem Umfange schon bei Raumtemperatur.

*) Dicyclohexylcarbodiimid wird im folgenden als DCC bezeichnet.

**) Dicyclohexylharnstoff wird im folgenden als DCH bezeichnet.

1) M. BUSCH, G. BLUME und E. PUNGS, J. prakt. Chem. [2] 79, 513 [1909].

2) E. VOWINKEL, Chem. Ber. 95, 2997 [1962].

3) H. G. KHORANA, Chem. Reviews 53, 145 [1953].

Tab. 1. Ausbeuten und Eigenschaften der Isoharnstoffäther

	Ausb. in % d.Th.	Schmp.	Pikrat- Schmp.
<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- <i>O</i> -phenyl- isoharnstoff (Ia)	71	65	158
<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- <i>O</i> -[2-methoxy- phenyl]-isoharnstoff (Ib)	42	76	169
<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- <i>O</i> -[<i>p</i> -tolyl]- isoharnstoff (Ic)	59*)	—	156

*) isoliert als Pikrat.

Die leichte Spaltbarkeit in Phenol und DCC ist für alle hier dargestellten Isoharnstoffäther bezeichnend. Vermutlich ist die Lockerung der Ätherbindung auf die hohe Elektronendichte am zentralen Kohlenstoffatom zurückzuführen, die durch den Elektronenschub der Cyclohexylgruppen bewirkt wird. M. BUSCH und Mitarbb.¹⁾ haben einen solchen Zerfall bei den *N,N'*-Diphenyl-*O*-aryl-isoharnstoffen nicht beobachtet. In diesem Fall dürften die elektronenanziehenden aromatischen Reste zu einer Positivierung des C-Atoms und damit zu größerer Beständigkeit der Isoharnstoffäther führen.

Bei Umsetzung von Phenol mit DCC in Lösungsmitteln sind die Ausbeuten an Ia bei gleicher Reaktionsdauer in „neutralen“ Medien, wie CCl₄ und Benzol, wesentlich höher als beispielsweise in Äther oder Aceton, Verbindungen, deren Moleküle koordinativ ungesättigte Atome enthalten.

Tab. 2. Bildung des Isoharnstoffäthers Ia in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Reaktionstemp. 51°, Reaktionsdauer 19 Stdn.

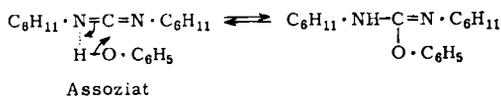
Lösungsmittel	Benzol	Tetrachlor- kohlenstoff	Dioxan	Diäthyl- äther	Aceton	Aceto- nitril
Dielektrizitäts- konstante	2.2	2.2	2.2	4.3	20.7	37.5
Ausb. in % d.Th.	35	37	0	2	2	5

Dieser Lösungsmittelleffekt findet eine Erklärung, wenn man davon ausgeht, daß der Bildung der Isoharnstoffäther die Bildung eines Phenol-DCC-Assoziats vorausgeht. Ein solches Assoziat darf man auf Grund des IR-Spektrums einer Lösung von Phenol und DCC in CCl₄ annehmen: es zeigt eine breite Assoziationsbande bei 3330/cm (3.0 μ), die mit einer Intensitätsabnahme der phenolischen OH-Valenzbande bei 3640/cm (2.75 μ) gekoppelt ist und auf eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Komponenten hindeutet. Bei den Reaktionen in Äther oder Aceton wird das DCC durch diese Lewis-Basen z. T. aus dem Assoziat verdrängt, was dann eine Verlangsamung des Reaktionsablaufes zur Folge hat. Analog hat auch der Zusatz von tertiärem Amin einen hemmenden Einfluß auf die Umsetzung. Durch Zugabe einer äquimolaren Menge Tri-*n*-butylamin sinkt die Ausbeute an Ia unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen beispielsweise von 37 auf 21% (CCl₄ als Lösungsmittel).

Von der Polarität des Lösungsmittels scheint der Reaktionsablauf unabhängig zu sein. Wie aus Tab. 2 ersichtlich, werden aus den Umsetzungen in Lösungsmitteln verschiedener Polarität, wie Äther, Aceton und Acetonitril, annähernd gleiche Aus-

beuten an Ia erhalten, während in Lösungsmitteln mit etwa gleicher Dielektrizitätskonstante, wie CCl_4 und Dioxan, extrem unterschiedliche Ausbeuten gefunden werden.

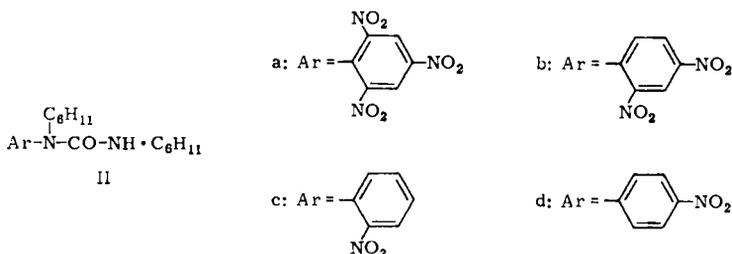
Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß bei der Umsetzung von Phenol mit DCC die Anlagerung des Protons und die Addition des Phenolatanions an das Carbodiimid simultan erfolgen⁴⁾.



Ein ionischer Verlauf der Reaktion erscheint dagegen unwahrscheinlich⁵⁾. In diesem Fall müßte die Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Lösungsmittels abhängig sein.

Die Reaktion der Nitrophenole mit DCC führt zur Bildung trisubstituierter Harnstoffe, die sich teilweise in Sekundärreaktionen weiterumsetzen.

Pikrinsäure liefert in exothermer Reaktion *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-pikryl-harnstoff (IIa), der zitronengelbe Kristalle bildet (Schmp. 203°). Die Ausbeute ist bei einstdg. Reaktionsdauer fast quantitativ.

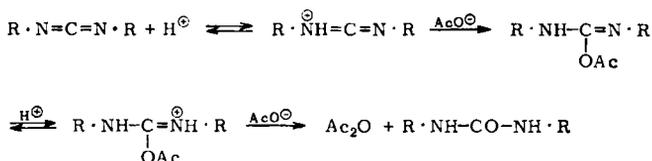


Wesentlich langsamer reagiert 2,4-Dinitro-phenol. Hier wird erst nach 24stdg. Erhitzen in Äther der *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2,4-dinitro-phenyl]-harnstoff (IIb) in 94-proz. Ausbeute gewonnen.

Beim *o*-Nitro-phenol beträgt die Ausbeute an *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2-nitro-phenyl]-harnstoff (IIc) nach 7 tägigem Erhitzen in Äther lediglich 9% d. Th. 79% des DCC

⁴⁾ G. W. KENNER vermutet in „Phosphoric Esters and Related Compounds“ (Chem. Soc. [London] 1957, S. 99) bei der Umsetzung von Nicotinamidnukleotid mit Adenosin-5'-phosphat zu Diphosphopyridinnukleotid mittels DCC einen analogen Verlauf. Er nimmt als ersten Reaktionsschritt die Addition der undissoziierten Säure an das Carbodiimid an.

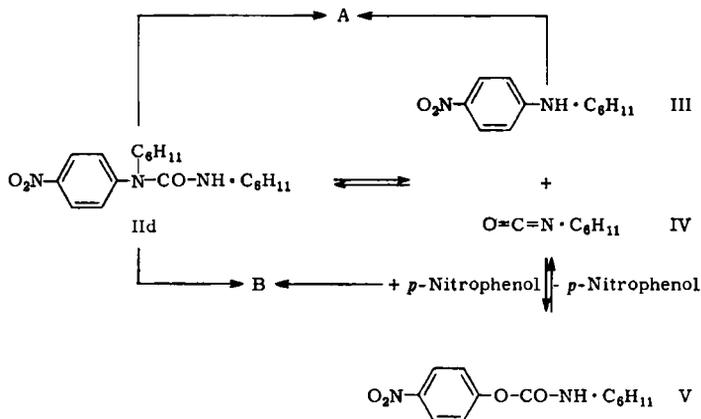
⁵⁾ M. SMITH, J. G. MOFFAT und H. G. KHORANA (J. Amer. chem. Soc. **80**, 6204 [1958]) nehmen für die Säureanhydridbildung aus Carbonsäuren nach der Carbodiimidmethode einen ionischen Mechanismus an:



Die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei Zugabe von tertiären Basen wird von den Autoren auf eine Verringerung der Konzentration der protonierten Zwischenprodukte zurückgeführt.

und 83% des Nitrophenols werden unverändert zurückerhalten. Bei der gleichen Reaktion in siedendem Benzol werden die Ausgangsstoffe zu über 80% verbraucht, die Ausbeute an IIc beträgt jedoch nur 56% d. Th. Außerdem werden 17% Cyclohexylisocyanat und 21% d. Th. [2-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin erhalten, die durch thermischen Zerfall aus IIc entstanden sind.

Ebenso vielfältig ist die Reaktion des *p*-Nitro-phenols. Nach 4-tägigem Erhitzen mit DCC in Benzol erhält man *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[4-nitro-phenyl]-harnstoff (II d), [4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (III), Cyclohexylisocyanat (IV) und *N*-Cyclohexyl-carbaminsäure-[4-nitro-phenylester] (V). II d wird aus der Reaktionslösung nur in Form einer Molekülverbindung mit [4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (A) sowie einer Molekülverbindung mit *p*-Nitro-phenol (B) isoliert.



Diese Molekülverbindungen sind im Molverhältnis 1:1 zusammengesetzt. Das IR-Spektrum von B in KBr zeigt — verglichen mit den Spektren der Einzelkomponenten — eine Verschiebung der Carbonylbande des trisubstituierten Harnstoffs von 1660/cm (6.03 μ) nach 1630/cm (6.15 μ) und der phenolischen OH-Bande nach 3100/cm (3.23 μ) als Folge der Wasserstoffbrückenbindung. Bei A sind die Wechselwirkungskräfte zwischen den Komponenten wesentlich kleiner. Die NH-Assoziationsbande ist nur geringfügig verbreitert und die Carbonylbande nur wenig nach kleineren Frequenzen verschoben.

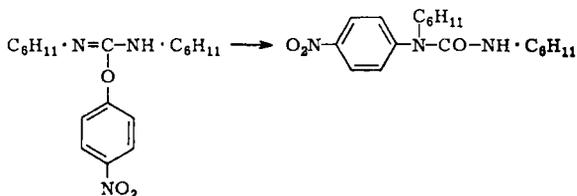
Die geringen zwischenmolekularen Bindungen von A werden auch bei kryoskopischen Untersuchungen deutlich. In Dioxan (ca. 1.0-proz. Lösung) und Diphenylamin (ca. 0.6-proz. Lösung) ist A vollkommen in seine Komponenten zerfallen, in Benzol (ca. 1.3-proz. Lösung) liegt das Assoziat noch teilweise (zu 17%) vor. Entsprechende Untersuchungen von B zeigen stärkere zwischenmolekulare Kräfte. Damit steht im Einklang, daß man A leicht in B überführen kann, wenn man zu einer konzentrierten methanolischen Lösung von A *p*-Nitro-phenol gibt.

Das Verhalten der Nitrophenole bei den Reaktionen mit DCC ist carbonsäure-ähnlich. Die trisubstituierten Harnstoffe entsprechen den *N*-Acyl-harnstoffen⁶⁾ aus

⁶⁾ a) C. SCHALL, J. prakt. Chem. [2] 64, 261 [1901]; b) F. ZETZSCHE, E. LÜSCHER und H. E. MEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1088 [1938]; c) F. ZETZSCHE und A. FREDRICH, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1735 [1939].

den Umsetzungen von Carbonsäuren mit aromatischen Carbodiimiden. Bemerkenswert ist, daß in keinem Fall eine Diarylätherbildung beobachtet wurde, wie man in Analogie zur Säureanhydridbildung^{6c)} aus Carbonsäuren und DCC vermuten könnte.

Der Mechanismus für die Umsetzung der Nitrophenole mit DCC ist in Analogie zu den einfachen Phenolen über einen O-Aryl-isoharnstoff zu formulieren, der sich in der Folge unter O→N-Wanderung des Phenylrestes zum trisubstituierten Harnstoff umlagert.

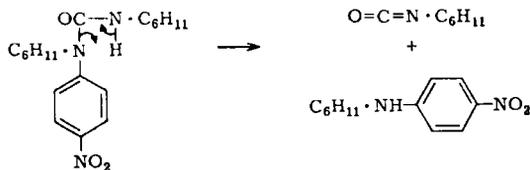


Ein solcher Isoharnstoffäther wurde bei der Reaktion der Nitrophenole bislang nicht isoliert, seine intermediäre Bildung läßt sich aber im Infrarotspektrum erkennen. Die Lösungen von *p*-Nitro-phenol und DCC in Chloroform zeigen nach dem Vermischen bei 1680/cm (5.95 μ) (C=N⁷⁾) eine neue Bande, die dem *N,N'*-Dicyclohexyl-O-[4-nitro-phenyl]-isoharnstoff zuzuordnen ist.

Die anschließende O→N-Wanderung des Phenylrestes wird nur bei den Umsetzungen der Nitrophenole beobachtet. Bei elektropositiv substituierten Phenolen kann sie auch durch energische Bedingungen nicht erreicht werden. Diese Ergebnisse lassen einen kationotropen Übergang des Phenylrestes vermuten.

Erhitzt man *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[4-nitro-phenyl]-harnstoff (II d) in siedendem Benzol, so zerfällt er sehr langsam in III und IV. Oberhalb seines Schmelzpunktes, bei 180°, ist die Thermolyse in 5 Stdn. beendet. Die Isocyanatausbeute wird durch Umsetzen mit Cyclohexylamin zu DCH mit 79% ermittelt. Aus dem Zersetzungsrückstand wird III in 88-proz. Ausbeute isoliert. Eine analoge Pyrolyse erfolgt auch bei den anderen trisubstituierten Harnstoffen. Sie tritt jedoch erst bei höheren Temperaturen ein.

Die thermische Spaltung des trisubstituierten Harnstoffs verläuft vermutlich analog anderen intramolekularen Eliminierungen nach einem cyclischen Mechanismus:



Eine wesentliche Stütze für das Auftreten eines cyclischen Übergangszustandes ist in der unterschiedlichen Zerfallsbereitschaft der Harnstoffe zu finden. Da Mehrzentrenprozesse gegenüber sterischen Faktoren spezifisch empfindlich sind⁸⁾, kann die

⁷⁾ L. J. BELLAMY, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, S. 210, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

⁸⁾ R. HUISGEN, H. STANGL, H. J. STURM und H. WAGENHOFER, Angew. Chem. 73, 170 [1961].

Abnahme der Reaktivität von IIc gegenüber II d auf eine sterische Hinderung durch den großen Orthosubstituenten zurückgeführt werden. Damit steht im Einklang, daß die Zersetzung von IIa mit seinen beiden orthoständigen Nitrogruppen noch energiereichere Bedingungen (230°) erfordert. Die größere Zerfallsbereitschaft von II b gegenüber II c wird auf die stärkere Polarisierung der Amidbindung durch den Dinitrophenylrest zurückgeführt.

In Umkehrung der Zersetzungsreaktion gelingt es, II d aus Cyclohexylisocyanat und [4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin herzustellen. Allerdings wird der trisubstituierte Harnstoff bei dieser Reaktion als Molekülverbindung A isoliert.

Ich danke Herrn Dr. W. MEISE, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

O-Aryl-isoharnstoffe

a) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenyl-isoharnstoff (*Ia*): Die Lösung von 1.88 g (0.02 Mol) *Phenol* in 2.06 g (0.01 Mol) *DCC* wird 2 Tage lang auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgut wird in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird mit 1.2 ccm Eisessig versetzt und nach einer Stde. der DCH abgetrennt. Das Filtrat wird mit verd. Natronlauge und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft ab, nimmt den Rückstand in wenig Propanol-(2) auf und gibt die warme Lösung von 2.5 g *Pikrinsäure* in 30 ccm Propanol-(2) hinzu. Das Pikrat wird getrocknet und in Methylchlorid an Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft und der sirupöse Rückstand aus Propanol-(2) umkristallisiert. Ausb. 2.13 g, (71% d. Th.) *Ia*. Schmp. 65°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ (300.4) Ber. C 75.95 H 9.39 N 9.33 Gef. C 75.80 H 9.27 N 9.58

Pikrat: Schmp. 158° (Zers.) (aus Propanol-(2)).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (517.8) Ber. C 55.69 H 6.04 N 13.53
Gef. C 56.26 H 5.73 N 13.40

b) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-[2-methoxy-phenyl]-isoharnstoff (*Ib*): 2.28 g (0.02 Mol) *Guajacol* und 2.06 g (0.01 Mol) *DCC* werden 2 Tage lang auf 100° erhitzt und wie unter a) aufgearbeitet. Man isoliert 1.38 g (42% d. Th.) *Ib*. Schmp. 76° (aus Propanol-(2)).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (330.5) Ber. C 72.69 H 9.15 N 8.48 Gef. C 72.79 H 9.05 N 8.63

Pikrat: Schmp. 169° (Zers.) (aus Propanol-(2)).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (559.5) Ber. C 55.80 H 5.94 N 12.52
Gef. C 56.07 H 6.00 N 12.96

c) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-[*p*-tolyl]-isoharnstoff (*Ic*): Die Mischung von 2.16 g (0.02 Mol) *p*-*Kresol* und 2.06 g (0.01 Mol) *DCC* wird 2 Tage lang auf 100° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wie unter a) erhält man nach dem Umkristallisieren aus Propanol-(2) 3.20 g (59% d. Th.) des *Pikrats* von *Ic*. Schmp. 156° (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (543.6) Ber. C 57.45 H 6.12 N 12.89
Gef. C 57.20 H 6.08 N 12.90

Bildung von Ia in Abhängigkeit vom Lösungsmittel

3.30 mMol *Phenol* und 3.30 mMol *DCC* in 4 ccm des jeweiligen Lösungsmittels werden — in ein Reagenzglas eingeschmolzen — 19 Stdn. lang auf 51° erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel bei möglichst niedriger Temperatur i. Vak. abgedampft. Durch Chromato-

graphieren an Al_2O_3 (Brockmann) in Methylenchlorid wird der Rückstand von nicht umgesetztem Phenol befreit. Man dampft das Eluat i. Vak. auf ca. 5 ccm ein, setzt 0.45 ccm *Eisessig* hinzu und filtriert nach 30 Min. vom DCH ab. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid über eine Säule mit Al_2O_3 (Brockmann) gegeben. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in 1 ccm Propanol-(2) auf und gibt die warme Lösung von 800 mg *Pikrinsäure* in 9 ccm Propanol-(2) hinzu. Der Niederschlag wird nach 12 Stdn. abgesaugt, getrocknet und in Methylenchlorid an Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels gewinnt man *Ia* in farblosen Kristallen.

Tab. 3. Umsetzung von Phenol und DCC in verschiedenen Lösungsmitteln

	Tetrachlor- kohlenstoff*)	Benzol	Dioxan	Diäthyl- äther	Aceton	Aceto- nitril
Ausb. von <i>Ia</i> (% d. Th.)	37	35	—	2	2	5
Ausb. an unverändertem DCC (% d. Th.)	45	49	95	91	92	86

*) Bei derselben Reaktion erhält man bei Zusatz von 3.3 mMol Tri-*n*-butylamin 21% d. Th. *Ia* und 65% unverändertes DCC.

Thermische Zersetzung der *O*-Aryl-isoharnstoffe

a) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenyl-isoharnstoff (*Ia*): 404 mg *Ia* werden in einer Retorte im Luftbad auf 100° erhitzt. Bei 11 Torr destilliert im Verlaufe von 3 Stdn. langsam *Phenol* über, das nach abermaliger Destillation in einer Ausb. von 85 mg (67% d. Th.) gewonnen wird. Anschließend wird die Badtemperatur auf 150° gesteigert. Nach einem geringen Vorlauf isoliert man 206 mg (74% d. Th.) *DCC* (Schmp. 34° [Lit.⁹⁾: 35°]), das sich kristallin im Retortenhals abscheidet.

b) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-[2-methoxy-phenyl]-isoharnstoff (*Ib*): 874 mg *Ib* werden in einer Retorte auf 110° (Luftbad) erhitzt und 3 Stdn. auf dieser Temperatur gehalten. Danach wird wie unter a) verfahren. Man isoliert 254 mg (77% d. Th.) *Guajacol* und 381 mg (70% d. Th.) *DCC*.

c) *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-[*p*-tolyl]-isoharnstoff (*Ic*): 660 mg *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-[*p*-tolyl]-isoharnstoff-*Pikrinsäure* werden in Methylenchlorid an Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 347 mg (91% d. Th.) *Ic*, das nach dem IR-Spektrum durch geringe Mengen *DCC* verunreinigt ist. *Ic* wird in einer Retorte 3 Stdn. bei 11 Torr auf 110° erhitzt. Anschließend wird die Temperatur auf 150–160° gesteigert. Man nimmt das Destillat in Äther auf und schüttelt 2mal mit verd. Natronlauge aus. Aus der wäbr. Phase werden nach dem Ansäuern, Ausschütteln mit CH_2Cl_2 , Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 98 mg (82% d. Th.) *p*-*Kresol* erhalten. Zu der Ätherphase fügt man 0.2 ccm Eisessig und filtriert nach 30 Min. ab. Es werden 196 mg *DCH* (Schmp. 228° [Lit.¹⁰⁾: 229–230°]) gewonnen, entsprechend 79% d. Th. *DCC*.

N,N,N'-Trisubstituierte Harnstoffe

a) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-pikryl-harnstoff (*IIa*): Zu einer Lösung von 2.06 g *DCC* in 10 ccm absol. Äther wird unter Rühren eine Lösung von 2.30 g *Pikrinsäure* in 140 ccm absol. Äther

⁹⁾ A. AMIARD und R. HEYMÈS, Bull. Soc. chim. France 1956, 1360.

¹⁰⁾ A. SKITA und H. ROLFES, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1242 [1920].

langsam zugetropft, so daß die Lösung schwach im Sieden bleibt. Nach einiger Zeit scheiden sich gelbe Kristalle ab. Man erhitzt 30 Min. unter Rückfluß, engt sodann die Lösung auf ca. 40 ccm ein und erhält 4.19 g (96% d. Th.) *Iia* vom Schmp. 202°. Nach dem Umkristallisieren aus Propanol-(2) steigt der Schmp. auf 203°.

$C_{19}H_{25}N_5O_7$ (435.4) Ber. C 52.41 H 5.79 N 16.09 Gef. C 52.38 H 5.71 N 16.18

b) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2,4-dinitro-phenyl]-harnstoff (*Iib*): 1.84 g 2,4-Dinitro-phenol und 2.06 g DCC werden in 55 ccm absol. Äther 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei scheidet sich *Iib* nach einigen Stdn. als voluminöser Niederschlag ab. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Propanol-(2)/Wasser umkristallisiert. Man gewinnt 3.65 g (94% d. Th.) *Iib* vom Schmp. 142°.

$C_{19}H_{24}N_4O_5$ (390.4) Ber. C 58.45 H 6.71 N 14.35 Gef. C 58.40 H 6.61 N 14.81

Aus Benzol/Benzin (60–90°) (1:1) kristallisiert *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2,4-dinitro-phenyl]-harnstoff mit $\frac{1}{2}$ Mol. Kristallbenzol aus. Schmp. 104°.

$C_{19}H_{24}N_4O_5 \cdot \frac{1}{2} C_6H_6$ (429.4) Ber. C 61.50 H 6.80 N 13.05 Gef. C 61.41 H 6.91 N 13.20

c) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2-nitro-phenyl]-harnstoff (*Iic*): 1.39 g *o*-Nitro-phenol und 2.06 g DCC werden in 10 ccm absol. Benzol 7 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand dreimal mit je 5 ccm Petroläther extrahiert.

1) Cyclohexylisocyanat. Die vereinigten Petrolätherauszüge werden zur Abtrennung des Cyclohexylisocyanats mit 0.3 ccm Cyclohexylamin versetzt. Nach 30 Min. isoliert man 387 mg DCH (Schmp. 227°), entsprechend 17% Cyclohexylisocyanat.

2) [2-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin. Dem Filtrat von 1) wird 1 ccm Eisessig zugesetzt. Nach 1 Stde. erhält man 322 mg DCH (Schmp. 228°), entsprechend 14% nicht umgesetztem DCC. Das Filtrat wird einmal mit verd. Natronlauge und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand zusammen mit dem der Petrolätherextraktion in Äther auf und schüttelt mit verd. Natronlauge aus. Man erhält aus der wäßr. Phase nach dem Ansäuern mit HCl, Ausschütteln mit CH_2Cl_2 , Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 228 mg (16% d. Th.) unverändertes *o*-Nitrophenol. Die verbleibende Ätherphase wird neutral gewaschen, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol fraktioniert umkristallisiert. Man gewinnt 387 mg [2-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin als orangefarbene Kristalle. Schmp. 105° (Lit.¹¹⁾: 104°).

3) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2-nitro-phenyl]-harnstoff (*Iic*). Das Filtrat von 2) wird eingedampft und der Rückstand in Methanol gelöst. Auf Zusatz von Wasser kristallisiert *Iic* aus. Ausb. 1.58 g (Schmp. 124°).

$C_{19}H_{27}N_3O_3$ (345.1) Ber. C 66.06 H 7.88 N 12.17 Gef. C 66.15 H 7.83 N 12.22

Nach dem Eindampfen des Filtrats wird der Rückstand in benzolischer Lösung an Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Dabei erscheint zuerst [2-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (74 mg) und nach Zusatz von 20% Methanol *Iic* (352 mg). Damit erhöht sich die Gesamtausbeute an *Iic* auf 1.93 g (56% d. Th.) und an sekundärem Amin auf 461 mg (21% d. Th.).

Bei derselben Reaktion in absol. Äther (10 ccm) isoliert man nach 7tägigem Erhitzen unter Rückfluß 9% d. Th. *Iic*, außerdem 79% DCC und 82% *o*-Nitrophenol.

d) Reaktion von *p*-Nitrophenol mit DCC: 1.67 g *p*-Nitrophenol und 2.48 g DCC werden in 10 ccm absol. Benzol 4 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand 3 mal mit je 5 ccm Petroläther warm extrahiert. Der Petroläther wird jeweils durch Abdekantieren vom Rückstand abgetrennt.

¹¹⁾ R. L. LANTZ und P. M. J. OBELLIANE, Bull. Soc. chim. France 1956, 311.

1) *Cyclohexylisocyanat (IV)*. Die vereinigten Petrolätherauszüge werden mit 0.4 ccm Cyclohexylamin versetzt. Nach 30 Min. werden 588 mg DCH (Schmp. 227°) isoliert, die einer 22-proz. Ausbeute an *IV* entsprechen.

Zu dem Petrolätherfiltrat gibt man 1 ccm Eisessig und trennt nach 1 Stde. 334 mg DCH ab, entsprechend 13% unverändertem DCC.

2) *N-Cyclohexyl-carbaminsäure-[4-nitro-phenylester] (V)*. Das Filtrat von 1) wird neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand zusammen mit dem der Petrolätherextraktion in 10 ccm Äther gelöst. Nach eintägigem Aufbewahren im Kühlschrank erhält man ein Kristallgemisch, aus dem nach 2maligem Umkristallisieren aus Propanol-(2) 578 mg (18% d. Th.) *V* vom Schmp. 142° isoliert werden.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.3) Ber. C 59.08 H 6.10 N 10.60 Gef. C 59.36 H 6.15 N 10.83

3) *N,N'-Dicyclohexyl-N-[4-nitro-phenyl]-harnstoff·p-Nitro-phenol (B)*. Die vereinigten Propanol-(2)-Filtrate von 2) werden i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 10 ccm Methanol gelöst. Es scheiden sich farblose, voluminöse Kristalle ab. Umkristallisieren aus Methanol liefert 361 mg (12% d. Th.) *B* vom Schmp. 157°.

$C_{19}H_{27}N_3O_3 \cdot C_6H_5NO_3$ (486.5) Ber. C 61.96 H 6.66 N 11.56
Gef. C 62.15 H 6.79 N 11.32

4) *N,N'-Dicyclohexyl-N-[4-nitro-phenyl]-harnstoff·[4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (A)*. Das Ätherfiltrat von 2) wird mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der wäbr. Phase werden nach dem Ansäuern mit Salzsäure, Ausschütteln mit CH_2Cl_2 , Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels 40 mg (2%) *p*-Nitro-phenol zurückgewonnen.

Die Ätherphase wird sodann neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird, in Benzol gelöst, über eine kleine Säule von Aluminiumoxyd (Brockmann) gegeben. Es wird mit Benzol eluiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man nach dem Umkristallisieren aus wäbr. Propanol-(2) 720 mg (21% d. Th.) *A* vom Schmp. 94°.

$C_{19}H_{27}N_3O_3 \cdot C_{12}H_{16}N_2O_2$ (565.7) Ber. C 65.82 H 7.66 N 12.38
Gef. C 65.55 H 7.50 N 12.41

5) *[4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (III)*. Das Filtrat von 4) wird eingedampft. Umkristallisieren des trockenen Rückstandes aus Benzin (100–140°) ergibt 998 mg (38% d. Th.) *III* vom Schmp. 99°. (Lit.¹¹): 98.5°.

Molekülverbindungen

a) *N,N'-Dicyclohexyl-N-[4-nitro-phenyl]-harnstoff·p-Nitro-phenol (B)*

1) *Chromatographische Trennung*. 163 mg *B* werden in Benzollösung an Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Dabei erscheint zuerst *N,N'-Dicyclohexyl-N-[4-nitro-phenyl]-harnstoff* (II d), danach beim Eluieren mit Methanol das *p*-Nitro-phenol.

Nach dem Abdestillieren des Benzols und Umkristallisieren aus Benzin (60–90°) gewinnt man 107 mg (93% d. Th.) *II d* vom Schmp. 134°.

$C_{19}H_{27}N_3O_3$ (345.1) Ber. C 66.06 H 7.88 N 12.17 Gef. C 66.15 H 7.76 N 11.83

Aus dem 2. Eluat werden nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 41 mg (88% d. Th.) *p*-Nitro-phenol erhalten.

2) *Darstellung*. 173 mg (0.5 mMol) *II d* und 70 mg (0.5 mMol) *p*-Nitro-phenol werden, in 4 ccm Methanol gelöst, mit 1 ccm Wasser versetzt. Man erhält 229 mg (94% d. Th.) *B*.

b) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[4-nitro-phenyl]-harnstoff-[4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (A)

1) *Dünnschichtchromatische Trennung auf Kieselgel G*. Nach dem Entwickeln mit Methylenchlorid/Äthanol (99:1) auf Kieselgel G-Platten erhält man beim Nachweis mit Kaliumpermanganatlösung zwei Substanzflecken: II d, R_F 0.25; III, R_F 0.67.

2) *Darstellung*. α) 2.00 g (16 mMol) *Cyclohexylisocyanat* (IV) und 1.65 g (7.5 mMol) [4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (III) werden in 10 ccm absol. Benzol 5 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand 3 mal mit 5 ccm Petroläther warm extrahiert. Der Rückstand wird getrocknet und aus wäbr. Propanol-(2) umkristallisiert. Man gewinnt 1.47 g (70% d. Th.) A.

β) 172 mg (0.5 mMol) II d und 111 mg (0.5 mMol) III werden in 20 ccm Benzin (60–90°) unter Erwärmen gelöst. Aus der Lösung kristallisieren beim Erkalten 265 mg (94% d. Th.) A aus.

Gleichgewichte bei der Reaktion von p-Nitro-phenol mit DCC: Die Überprüfung der Gleichgewichte bei der Reaktion von *p*-Nitro-phenol mit DCC erfolgt durch Umsetzen äquimolarer Mengen der Einzelkomponenten in Benzol bei 90° mit einer Reaktionsdauer von 4 Tagen. Die Reaktionslösungen werden anschließend auf Kieselgel G-Platten mit Methylenchlorid/Äthanol (99:1) entwickelt. Sprühreagenzien: methanolische KOH-Lösung für *p*-Nitro-phenol und V; schwefelsaure Kaliumpermanganatlösung für II d, III und IV. II d, R_F 0.25; III, R_F 0.67; V, R_F 0.54; IV, R_F 0.62; *p*-Nitrophenol R_F 0.14.

Thermische Zersetzung der trisubstituierten Harnstoffe

a) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[4-nitro-phenyl]-harnstoff (II d): 200 mg II d werden in einer Retorte im Aluminiumblock 5 Stdn. lang auf 180° erhitzt. Das Destillat wird in 5 ccm absol. Äther aufgenommen und die Lösung mit 0.1 ccm Cyclohexylamin versetzt. Man erhält 103 mg DCH, entsprechend einer Ausb. von 79% d. Th. *Cyclohexylisocyanat* (IV). Aus dem Zersetzungsrückstand gewinnt man nach dem Umkristallisieren aus Benzin (100–140°) 112 mg (88% d. Th.) [4-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin (III) vom Schmp. 99°¹¹⁾.

b) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2,4-dinitro-phenyl]-harnstoff (II b): 200 mg II b werden in einer Retorte (Aluminiumblock) 5 Stdn. auf 200° erhitzt. Beim Aufarbeiten wie unter a) erhält man 70 mg DCH, entsprechend einer Ausb. von 61% d. Th. *Cyclohexylisocyanat*. Umkristallisieren des Zersetzungsrückstandes aus Methanol liefert 119 mg (88% d. Th.) [2,4-Dinitro-phenyl]-cyclohexyl-amin vom Schmp. 154° (Lit.¹²⁾: 156°).

c) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-[2-nitro-phenyl]-harnstoff (II c): 200 mg II c werden in einer Retorte 5 Stdn. auf 215° (Aluminiumblock) erhitzt. Das Destillat ergibt beim Aufarbeiten wie unter a) 100 mg DCH, entsprechend einer Ausb. von 77% d. Th. *Cyclohexylisocyanat*. Aus dem Zersetzungsrückstand isoliert man nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 90 mg (71% d. Th.) [2-Nitro-phenyl]-cyclohexyl-amin¹¹⁾ vom Schmp. 104°.

d) *N,N'*-Dicyclohexyl-*N*-pikryl-harnstoff (II a): 200 mg II a werden in einer Retorte 40 Min. auf 230° erhitzt. Das Destillat liefert beim Aufarbeiten wie unter a) 52 mg DCH, entsprechend einer Ausb. von 51% d. Th. *Cyclohexylisocyanat*. Der Zersetzungsrückstand wird in Methylenchlorid an Al₂O₃ (Brockmann) chromatographiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Benzin werden 71 mg (50% d. Th.) *Pikryl-cyclohexyl-amin* vom Schmp. 108° (Lit.¹³⁾: 108°) gewonnen.

¹²⁾ M. BUSCH und F. GEBELEIN, J. prakt. Chem. [2] 115, 107 [1925].

¹³⁾ J. J. BLANKSMA und G. F. WILLMINK, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 66, 445 [1947].