

16. Über den Umsatz aromatischer Isocyansäure-ester mit organischen Säuren II.

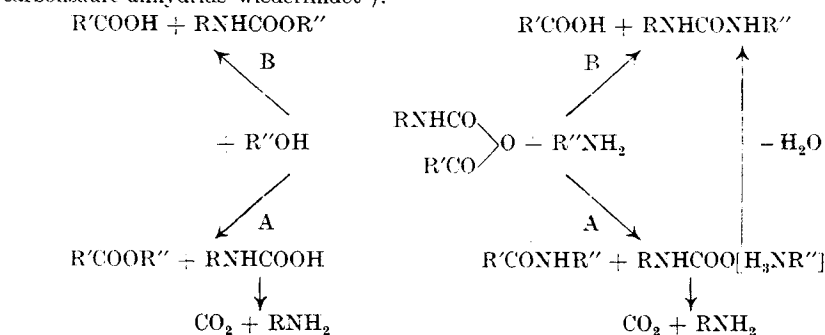
Isolierung einiger Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride

von C. Naegeli und A. Tyabji.

(29. XII. 34.)

Um die in unserer ersten Arbeit¹⁾ niedergelegten theoretischen Anschauungen über den Reaktionsverlauf bei der Anhydridisierung org. Säuren durch arom. Isocyansäure-ester zu sichern, haben wir uns bemüht, die Zwischenprodukte, die Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride zu isolieren und ihre weiteren Umwandlungen in die früher beobachteten Endprodukte unter verschiedenen Bedingungen zu verfolgen. Zwar hat schon *Dieckmann*²⁾ auf die Wahrscheinlichkeit der primären Bildung derartiger gemischter Anhydride und auf ihren Zerfall in die bereits von *Haller*³⁾ beobachteten Reaktionsprodukte, in Diphenylharnstoff und Carbonsäure-anhydrid bzw. Carbonsäure-anilid und Kohlendioxyd hingewiesen, fand aber, dass die von ihm dargestellten Verbindungen des Phenylisocyanats auf Zusatz von Wasser, Alkohol, Ammoniak usw. nur unter Regenerierung der Carbonsäure und Bildung der entsprechenden Derivate des Phenylisocyanats sich spalten, während doch, theoretisch wenigstens, aus geeigneten Anhydriden auch Amin und Säure-Derivat (Ester, Amid, Anilid usw.) hätten entstehen müssen.

Der Nachweis, dass in der Additionsverbindung wirklich ein gemischtes Anhydrid vorliegt, lässt sich offenbar überhaupt erst dadurch erbringen, dass man diese zweite Zerfallsrichtung an irgendeinem Beispiel nachzuweisen vermag, dass man also, entsprechend der Reaktion gemischter Carbonsäure-anhydride⁴⁾, die Ester- bzw. die Amid-Gruppe nur am Carbonsäure-Radikal bzw. an beiden Radikalen des Carbaminsäure-carbonsäure-anhydrids wiederfindet⁵⁾:



¹⁾ Helv. 17, 931 (1934).

²⁾ Dieckmann und Breest, B. 39, 3052 (1906).

³⁾ Haller, C. r. 114, 1326 (1892); 116, 121 (1893); 120, 1326 (1895).

⁴⁾ Autenrieth, B. 20, 3187 (1887); 34, 168 (1901); 57, 423 (1924); Baroni, G. 63, 23 (1933).

⁵⁾ Wir sind auf diese chemische Methode angewiesen; denn wir können unsere Anhydride weder destillieren noch umkrystallisieren, da jedes Erwärmen die Disproportionierung oder die Kohlendioxyd-Abspaltung stark befördert.

An sich ist natürlich eine einseitige Aufspaltung mit einem bestimmten Reagens für die Beurteilung eines vorliegenden Produktes nicht ausschlaggebend; denn auch die gemischten Anhydride aliphatischer Säuren reagieren mit Ammoniak, Aminen und Hydrazinen vorzugsweise bis ausschliesslich mit dem kohlenstoff-reicheren Säurerest. Etwas Analoges müssen wir bei unseren Carbaminsäure-carbonsäure-anhydriden schon darum erwarten, weil die beiden Acylradikale nicht nur von verschiedenem „Gewicht“, sondern auch von ganz verschiedener Art sind, Carbonylgruppen verschiedener Reaktionsfähigkeit enthalten. Was wir aber verlangen müssen, ist, dass diese Einseitigkeit nicht nur, wie bei *Dieckmann's* Versuchen, zugunsten der Carbaminsäure-Derivate (Urethan, Harnstoff) sich äussere, da diese über das Vorliegen eines gemischten Anhydrids ja nichts auszusagen vermögen, sondern dass auch die Carbonsäure-Hälfte als Trägerin des Alkohol-Radikals bzw. der Amingruppe aufzufinden sei. Dies umso mehr, als ja die bisher bekannt gewordenen cyclischen Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride (Oxazolidone), welche in den intramolekularen Anhydriden der α -Aminosäure-N-carbonsäuren vorliegen, mit Ammoniak, aliph. und arom. Aminen, Aminosäuren, Hydroxylamin, Hydrazin, Phenol und Alkoholen, soweit überhaupt eine normale Reaktion erfolgt, ausschliesslich unter Kohlendioxyd-Abspaltung und Bildung der Aminocarbonsäure-Derivate der Amine und Alkohole sich umsetzen. Unter all den vielen diesbezüglich kontrollierten Reaktionen¹⁾ der uns interessierenden Atomgruppierung fanden wir eine einzige, bei welcher der Alkylrest des Methyl- bzw. des Äthyl-alkohols an den Carbaminsäurerest sich begibt, die Reaktion also in Richtung B des obigen Schemas verläuft²⁾.

Ob in einem isolierten Produkt ein wahres gemischtes Anhydrid oder nur eine Anlagerungsverbindung vorliegt, müssen wir folgerichtig überall dort als unsicher bezeichnen, wo wir nach dem Umsatz mit Anilin nur das Harnstoff-Derivat und die freie Carbonsäure zu isolieren vermögen, also z. B. bei allen von *Dieckmann* erwähnten Beispielen. In diesem Verdacht werden wir umso mehr bestärkt, als derart sich verhaltende Verbindungen häufig schon beim Auswaschen mit einer nur die eine der Komponenten lösenden Flüssigkeit oder durch Erwärmen im Vakuum³⁾ wieder zerlegt werden, in inerten Lösungsmitteln zum Grossteil in ihre Komponenten zerfallen und diese im festen Zustand selten scharf im Molverhältnis 1:1 enthalten. Das erinnert an gewisse Verbindungen von arom. Aminen und Phenolen, welche zwar in fester Form einwandfreie Molekelverbindungen sind mit eigenem Krystallgitter, in verdünnter Lösung aber praktisch quantitativ in die Bestandteile dissoziieren⁴⁾.

Das Auftreten blosser Anlagerungsverbindungen von Isocyanaten und Carbonsäuren dürfen wir umso eher erwarten, als ja die Bildungstendenz der Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride, als Folge der geringeren Reaktionsfähigkeit der Isocyanate gegenüber jener der Ketene, sicherlich kleiner ist als jene der gemischten Carbonsäure-anhydride. Wenn wir die Elektronen-Formulierung der Verbindungen zu Hilfe nehmen (worüber wir ausführlich später berichten werden), so erscheint es sogar als wahrscheinlich,

¹⁾ Kolbe, J. pr. [2] **30**, 467 (1884); Schmidt, J. pr. [2] **36**, 374 (1887); Erdmann, B. **32**, 2170 (1899); Mohr, J. pr. [2] **79**, 281 (1909); Curtius und Mitarb., B. **46**, 1162 (1913); **54**, 1432 (1921); **55**, 1545 (1922); Leuchs und Mitarb., B. **39**, 857 (1906); **40**, 3235 (1907); **41**, 1721 (1908); Fuchs, B. **55**, 2943 (1922); Wessely und Mitarb., Z. physiol. Ch., **146**, 72 (1925); **157**, 91 (1926); **159**, 102 (1926); **170**, 38, 167 (1927); M. **48**, 1 (1927).

²⁾ Vgl. S. 146.

³⁾ Vgl. S. 154 dieser Arbeit.

⁴⁾ Vgl. z. B. Naegeli und Kaltman, Helv. **16**, 980 (1933); Hertel und Mitarb., Z. physikal. Ch., Bodenstein Festbd., S. 267 (1931).

dass zunächst in jedem Falle eine Anlagerungsverbindung sich bildet, welche erst in zweiter Stufe, manchmal erst beim Erwärmen, je nach der Art der Komponenten, unter Kohlendioxyd-Verlust die Acylaminoverbindung bzw. unter Umlagerung das eigentliche gemischte Anhydrid zu liefern vermag.

Entweder liegt also bei uns ein blosser Mischkristall vor, eine Anlagerungsverbindung oder aber ein wahres gemischtes Anhydrid, ein Gemisch der durch Disproportionierung sich bildenden reinen Anhydride (wie es beim Versuch zur Gewinnung gemischter aromatischer oder aromatisch-aliphatischer Carbonsäure-anhydride erhalten wird¹⁾ ist dagegen ausgeschlossen, da ja das Carbaminsäure-anhydrid hierbei sofort unter Kohlendioxyd-Abgabe den leicht erkennbaren symmetrischen Diarylharnstoff entstehen lässt. Das beim Umsatz mit Anilin auftretende Carbonsäure-anilid kann daher, bei Abwesenheit von symmetrischem Diarylharnstoff im Ausgangsmaterial, nur aus einem Carbaminsäure-carbonsäure-anhydrid entstanden sein, so dass Fehlschlüsse jener Art, wie sie bei den Untersuchungen aliphatisch-aromatischer Carbonsäure-anhydride gemacht worden sind, ausgeschlossen sein dürften.

Echte Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride liegen sehr wahrscheinlich vor im

Phenylcarbaminsäure-phenylessigsäure-anhydrid,
3-Nitrophenylcarbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid,
3-Nitrophenylcarbaminsäure-laurinsäure-anhydrid,
4-Nitrophenylcarbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid,
3,5-Dinitrophenylcarbaminsäure-essigsäure-anhydrid,
3,5-Dinitrophenylcarbaminsäure-laurinsäure-anhydrid,
3,5-Dinitrophenylcarbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid,
2-Nitrophenylcarbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid.

während wir den Anhydridcharakter folgender Verbindungen (bei Zimmertemperatur! Vgl. S. 148) nicht haben nachweisen können, z. T. sogar ziemlich sicher mit blossen Anlagerungsverbindungen rechnen müssen:

Phenylisocyanat-Essigsäure,
Phenylisocyanat-Stearinsäure,
Phenylisocyanat-Benzoesäure,
Phenylisocyanat-Phenylpropionsäure,
Phenylisocyanat-Zimtsäure,
3-Nitrophenylisocyanat-Benzoesäure,
3-Nitrophenylisocyanat-Zimtsäure.

Die Isolierung der gemischten Anhydride bzw. der Anlagerungsverbindungen gelang in den meisten Fällen sehr einfach durch Mischen der konz. Lösungen der Bestandteile in Benzol oder Toluol, ganz entsprechend der Darstellung der gemischten Carbonsäure-

¹⁾ Vgl. *Autenrieth*, l. c.; dagegen *Baroni*, l. c.; *Rollett*, M. **59**, 1 (1932); *Hurd*, Am. Soc. **54**, 3427 (1932); *Zeavin*, Am. Soc. **54**, 3738 (1932); *Béhal*, C. r. **129**, 681 (1899); *Staudinger*, A. **356**, 79 (1907).

anhydride aus Keten (in Äther) und Carbonsäure¹⁾. Die Übereinstimmung im Reaktionsverlauf geht hierbei oft bis ins Einzelne, eine weitere Stütze für die gleichartige Formulierung der Produkte als gemischte Anhydride.

Häufig beobachtet man nämlich beim Zusatz der Säure zur Lösung des Isocyanats, entsprechend den von *Staudinger* und *Schneider* gemachten Wahrnehmungen, dass jene zunächst in Lösung geht und dann aus der nunmehr klaren Lösung langsam das gemischte Anhydrid auskristallisiert; allerdings nur bei solchen Säuren und bei solchen Temperaturen, bei welchen die Löslichkeit der gemischten Anhydride eine gewisse Grenze nicht überschreitet und bei welchen die gemischten Anhydride nicht allzu rasch sich weiter umwandeln²⁾. So gelang uns die Abscheidung des Phenylcarbaminsäure-essigsäure-anhydrids auch nicht bei -20° , und das 4-Nitrophenylcarbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid ist von Anfang an schon mit kleinen Mengen Harnstoffderivat und Carbonsäure-anhydrid durchsetzt und wandelt sich in kurzer Zeit vollständig um. Bei jenen Anhydriden, welche sich in kaltem Benzol lösen, haben wir ein direktes Mass dafür, ob bzw. wieweit sie sich umgesetzt haben, in der Menge der ungelöst bleibenden Reaktionsprodukte (Harnstoff-Derivat und eventuell Acylverbindung); lösen sich die Anhydride dagegen in kaltem Benzol schwer, so gibt uns das bei trockenem Erhitzen abgespaltene Kohlendioxyd einigermaßen Aufschluss.

Über den Chemismus der Aufspaltung eines gemischten Anhydrids durch Anilin (oder Alkohol), ob, mit anderen Worten, das Anilin (bzw. der Alkohol) unmittelbar mit dem Brücken-Sauerstoffatom reagiert oder an eine Carbonyl-Doppelbindung sich anlagert, wissen wir nichts Sicheres.

Das Brücken-Sauerstoffatom ist nach den Schlüssen, welche *Kohlrausch*³⁾ aus dem *Raman*-Spektrum der Carbonsäure-anhydride zieht, eher schwächer an die Carbonylgruppe gebunden als das Hydroxyl-Sauerstoffatom in den Säuren, während die Carbonyl-Doppelbindungen der Säure-anhydride weniger aktiv zu sein scheinen. Andererseits geht aus gewissen am Isatosäure-anhydrid gemachten Beobachtungen hervor, dass nicht die Sauerstoff-Brücke, sondern tatsächlich die Carbonylgruppen der Anhydride es sind, welche zuerst in Reaktion treten⁴⁾. Es ist nämlich *Mohr*⁵⁾ gelungen, aus jenem Anhydrid unter bestimmten Bedingungen sogenannte Isatosäure-anhydrid-salze zu gewinnen, für welche er die Struktur-Formeln I bzw. II



in Vorschlag bringt.

¹⁾ *Staudinger* und Mitarb., B. **46**, 3543 (1913); *Helv.* **6**, 287 (1933); *Schneider*, Diss. E.T.H. Zürich, 1916, S. 20, 77.

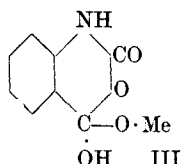
²⁾ Über die Instabilität des Diphenylessigsäure-phenylmethyl-malonsäure-anhydrids, welches sich sofort nach der Bildung langsam, aber unaufhaltsam zersetzt, vgl. *Schneider*, l. c. S. 36.

³⁾ B. **66**, 4 (1933).

⁴⁾ Vgl. ferner den Umsatz mit Methylmagnesiumbromid, *Komppa* und *Rohrmann*, A. **509**, 259 (1934).

⁵⁾ l. c. und zwar S. 288 ff.

Ein Beweis für diese Formulierung, für die Bevorzugung der Carbaminsäure-Carbonylgruppe gegenüber der Carbonsäure-Carbonylgruppe, liegt nicht vor, und wir sind ebenso berechtigt, die Formel III



in Erwägung zu ziehen, zumal das von *Mohr* analysierte Bariumsalz zwei Mole Krystallwasser enthält, welche „nicht ohne tiefgehende Zersetzung des Salzes ausgetrieben werden können“¹⁾. Übrigens wird, entgegen den Erwartungen *Mohr's*²⁾, mit Anilin unter Kohlendioxydabspaltung nur Anthranilsäure-anilid gebildet, und der Selbst-Zerfall des Salzes in wässriger Lösung führt nicht zum Barium-Salz der Carbaminsäure, sondern, unter Kohlendioxyd-Verlust, zum anthranilsauren Barium³⁾.

Immerhin ist bei der Addition von Wasser oder Alkali die Entscheidung, welche Carbonylgruppe primär in Reaktion tritt, im allgemeinen schwer zu fällen, bei Alkoholen und Aminen ergibt sie sich aber aus den Produkten der Reaktion. Und da zeigt es sich nun tatsächlich, dass die Oxazolidone, die inneren Anhydride der α -Amino-N-carbonsäuren sowohl mit Alkoholen wie mit Aminen anscheinend⁴⁾ ausschliesslich die Derivate der Carbonsäure liefern, dass aber die acycl. und auch gewisse cycl. Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride den Alkoholen und den Aminen gegenüber sich verschiedenartig verhalten. Und zwar scheinen Alkohole vorzugsweise an deren Carbaminsäure-carbonyl, Amine an das Carbonsäure-carbonyl sich zu lagern. Denn während das Isatosäure-anhydrid⁵⁾, das o-Nitroisatosäure-anhydrid⁶⁾ und das 3-Nitrophenylcarbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid⁷⁾ mit Alkoholen zur Hauptsache Urethane liefern⁸⁾, bilden sich mit Anilin überwiegend die Carbonsäure-anilide. Bei den gemischten Carbonsäure-anhydriden finden wir übrigens ähnliche Unterschiede: mit Phenolen und Alkoholen entstehen die Ester beider Säuren, und zwar die Ester der kohlenstoff-ärmeren Säure in grösserer Ausbeute, mit Anilin dagegen nur die Anilide der an Kohlenstoff reicheren Säure⁹⁾.

Die Ausbeuten an Anilin-Derivaten der Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride werden sich umso mehr zugunsten der Richtung Diarylharnstoff-Carbonsäure verschieben, je mehr wir die Aktivität

¹⁾ l. c., S. 291; dasselbe gilt offenbar für das Kalium-Salz.

²⁾ l. c., S. 295. ³⁾ *Mohr*, l. c., S. 293.

⁴⁾ Vgl. *Wessely*, Z. physiol. Ch. **146**, 86/87 (1925); *Fuchs*, l. c.

⁵⁾ *Schmidt*, *Erdmann*, l. c. ⁶⁾ *Curtius*, l. c.

⁷⁾ Vgl. S. 151/153 dieser Arbeit.

⁸⁾ Vgl. dagegen das Verhalten des Isatosäure-anhydrids gegen Cellulose, I. G. Farbenindustrie, C. **1926**, II. 2232; **1927**, II. 1087/88.

⁹⁾ *Autenrieth*, l. c.; vgl. dagegen *Baroni*, l. c., nach welchem sowohl der Amin-Rest (H-Säure) wie der Alkohol-Rest an das Radikal der stärkeren Säure sich lagern. Siehe ferner *Rollett*, l. c.; *Hurd*, l. c.; *Staudinger*, l. c.

von deren Carbonylgruppe schwächen, also etwa durch Wahl aromatischer oder schwacher aliphatischer Säuren, oder aber je mehr wir die am Stickstoff sitzende Carbonylgruppe aktivieren, d. h. durch geeignete Substitution im Benzolring des Arylisocyanats. Darüber werden wir später berichten. Hier sei nur darauf hingewiesen, dass die Bildung der N-Carbomethoxy-anthranilsäure aus Isatosäure-anhydrid und Methylalkohol sich leicht erklärt, wenn man die überaus grosse Stabilität der Anhydride arom. Säuren dem Alkohol gegenüber berücksichtigt¹⁾.

Aus dem Reaktionsschema (S. 142) ergibt sich, dass für die Beurteilung der Aufspaltungsrichtung die Ausbeuten an freier Carbonsäure und an Carbonsäure-anilid massgebend sind, nicht aber die Ausbeuten an Diarylharnstoff, da dieser ja auf zwei Wegen entstehen kann. Dass er auch über das Aniliniumsalz der Carbaminsäure (als deren Säure-anilid) gebildet wird, ergibt sich aus gewissen Versuchen, bei welchen die Bilanz der Reaktionsprodukte zu Unstimmigkeiten führen würde, wenn man mit einem ausschliesslichen Zerfall der an Anilin gebundenen Carbaminsäure in Arylamin und Kohlendioxyd rechnen würde²⁾.

Man vergleiche hierzu die den Harnstoff-Komplex enthaltenden Produkte, welche *Bucherer*³⁾ durch Einwirkung von trockenem Kohlendioxyd auf gewisse α -Aminonitrile oder von Ammoniumcarbonat auf Benzaldehyd- oder Acetaldehyd-cyanhydrin erhalten hat. Ihre Entstehung lässt sich zwar in jedem Falle auf Öffnung eines Carbaminsäure-imino-carbonsäure-anhydrid-Ringes durch Ammoniak bzw. eine zweite Molekel α -Aminonitril zurückführen, mit grösserer Wahrscheinlichkeit aber unseres Erachtens auf Wasserabspaltung aus einem primär entstandenen Ammoniumsalz der Carbaminsäure⁴⁾, welche in Gegenwart von Ammoniak oder überschüssigem Amin wohl kaum den Ring zum Anhydrid schliessen wird.

Eine quantitative Auswertung der Ausbeuten an Carbonsäure bzw. Carbonsäure-anilid (Carbonsäure-ester) würde voraussetzen, dass das Harnstoff-Derivat (das Urethan) bzw. die freie Säure nur aus dem Anhydrid (Weg B des Schemas), nicht aber aus den Komponenten der in Anilin (bzw. Alkohol) sich lösenden und eventuell darin wieder zerfallenden Verbindung entstanden seien. Wir können diese Voraussetzung nicht beweisen, müssen sogar, da es sich in unseren Beispielen nicht um intramolekulare, sondern um intermolekulare Anhydride handelt, annehmen, dass dieser Zerfall mit steigender Verdünnung und zunehmender Reaktionsträgkeit des Anhydrids mit dem Anilin (bzw. Alkohol) auch anwächst.

¹⁾ *Autenrieth*, l. c.

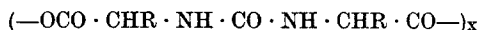
²⁾ Bei der Phenylcarbaminsäure selbst kommt ein Zerfall in Isocyanat und Wasser nicht in Frage, entsprechend dem Unvermögen der freien Carbonsäuren, unter Wasserabspaltung Ketene zu bilden.

³⁾ *Bucherer* und *Steiner*, J. pr. [2] 140, 296, 298/99, 310—314 (1934).

⁴⁾ Vgl. *Erlenmeyer* und *Sigel*, A. 177, 131/2 Anm. (1875); *Bucherer* und *Steiner*, l. c., S. 298/99.

Um die thermische Zersetzung der Phenyl-carbaminsäure-carbonsäure-anhydride quantitativ besser überblicken zu können und um ihre Zerfallsrichtung mit jener der nitrierten Phenyl-carbaminsäure-carbonsäure-anhydride auch bei Abwesenheit von Lösungsmitteln zu vergleichen, haben wir einige der gemischten Anhydride trocken erhitzt, die Reaktionstemperatur und das abgespaltene Kohlendioxyd gemessen und hierbei gefunden, dass die gemischten Anhydride der Phenyl-carbaminsäure bei ca. 100° zerfallen und im allgemeinen die Produkte beider Reaktionsrichtungen, Acylverbindung und Harnstoff-Derivat bzw. Carbonsäure-anhydrid, liefern, wobei allerdings die Entstehung der Acylverbindung z. T. auf sekundären Umsatz von schon gebildetem Harnstoff und Carbonsäure-anhydrid zurückgeführt werden muss. Die Ausbeuten an Carbonsäure-anhydrid liessen sich nicht über 60% steigern. Anders die gemischten Anhydride der nitrierten Phenyl-carbaminsäuren: Sie zerfallen bei 70—80° und liefern hierbei fast ausschliesslich Harnstoffderivat und Carbonsäure-anhydrid. Auch die Kohlendioxydmenge entspricht dieser Zerfallsrichtung. Man kann also die Anhydrisierung der Säuren mit nitrierten Arylisocyanaten auch ohne Lösungsmittel durchführen, muss dann aber natürlich das gemischte Anhydrid vorher bereiten oder das Gemisch von Säure und Isocyanat bis zum Schmelzpunkt desselben erhitzen. Abgesehen davon, dass die Ausbeuten an Harnstoff und Carbonsäure-anhydrid nicht besser sind als beim „flüssigen Verfahren“, ist es umständlicher, und zudem liegt bei der zweiten Variante die Schmelztemperatur so hoch, dass die Gefahr der Polymerisation der Isocyansäure-ester recht gross wird.

Erwähnenswert ist, dass die bisher bekannt gewordenen cyclischen Carbaminsäure-carbonsäure-anhydride (Oxazolidone und Isatosäure-anhydrid) beim Erhitzen offenbar nur Acylverbindungen (polypeptidähnliche Polymere) liefern, dass die Entstehung von Harnstoff-carbonsäure-anhydriden der allgemeinen Formel



nicht beobachtet worden ist. Die Kohlendioxyd-Abspaltung würde demnach in jedem Falle der Disproportionierung vorangehen. Allerdings sind die hochmolekularen Reaktionsprodukte nur z. T. genauer erforscht worden.

Interessant ist, dass auch jene Verbindungen, welche wir bei Zimmertemperatur weder in festem Zustand noch in Lösung als gemischte Anhydride haben erkennen können, sich bei trockenem Erhitzen wie solche verhalten, sich also dann je nach der Höhe der Temperatur in Acylverbindung oder in Diarylharnstoff und Carbonsäure-anhydrid zerlegen. Es liegt auf der Hand, dass man diese Tatsache für die Zwecke der Anhydrisierung ausnützen wird, dass man also in allen jenen Fällen die Reaktion in Abwesenheit von Lösungsmitteln (also in der von *Haller* und *Dieckmann* geübten Art) vornehmen wird, in welchen die Assoziationskonstante der

Additionsverbindung sehr klein, ein praktisch vollständiger Zerfall in die Komponenten zu erwarten ist. Dass man, um eine zufriedenstellende Reaktionsgeschwindigkeit zu erhalten, auch sonst die Anhydrisierung in konz. Lösung ausführen soll, in welcher die Assoziation nach dem Massenwirkungsgesetz ein Maximum erreicht, haben wir schon in unserer ersten Arbeit betont und durch Reihenversuche belegt.

Auch die vollkommen trockenen, in Ampullen eingeschlossenen gemischten Anhydride zersetzen sich beim Lagern. Die meisten waren nach einem Jahr vollkommen zerfallen. Aus dem Phenyl-carbaminsäure-essigsäure-anhydrid¹⁾, Phenyl-carbaminsäure-phenyl-essigsäure-anhydrid¹⁾, 3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-essigsäure-anhydrid und dem 3-Nitrophenyl-carbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid entstanden hierbei fast ausschliesslich, aus 3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-laurinsäure-anhydrid noch 32% und aus 4-Nitrophenyl-carbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid 25% Acylverbindung, während auffallenderweise das 3 Nitrophenyl-carbaminsäure-laurinsäure-anhydrid, von welchem nach einem Jahr noch 34% unzersetzt waren, praktisch nur Diarylharnstoff und Carbonsäure-anhydrid lieferte.

Experimentelles.

Wir vereinigten meist 2 g in 5—10 cm³ Toluol gelöstes Isocyanat mit der in möglichst wenig Toluol aufgenommenen äquivalenten Menge der Säure.

3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-essigsäure-anhydrid.

Die konz. Toluol-Lösungen äquivalenter Mengen von 3,5-Dinitrophenylisocyanat und Eisessig werden unter starker Kühlung gemischt, der krystalline Niederschlag nach ca. 1/2 Stunde abgetrennt, mit kaltem Petroläther gewaschen und sofort scharf getrocknet. Fast farbloses und geruchloses Pulver, dessen Analyse gut stimmende Werte gab:

Ber. N 15,62, Gef. N 15,70%.

Das Anhydrid zersetzt sich bei 78°. Wird die Temperatur zum Schluss bis auf 130° erhöht (um den Zerfall mit Sicherheit vollständig zu machen), so wird die für den Übergang in Tetranitrocarbanilid und Essigsäure-anhydrid berechnete Menge Kohlendioxyd abgespalten. Anderseits entwickelte die mit überschüssigem Anilin versetzte Substanz in stürmischer Reaktion 49% der auf Bildung von Dinitranilin und Acetanilid berechnete Menge Kohlendioxyd, und im Reaktionsgemisch konnten wir tatsächlich das Acetanilid neben 3,5-Dinitrocarbanilid nachweisen.

Das trockene gemischte Anhydrid ist nicht stabil. Starker Kohlendioxyddruck zeigte an, dass die in einer Ampulle eingeschlossene Substanz nach ca. einem Jahr weit-

¹⁾ Zerfall in wenigen Tagen; vgl. auch Dieckmann, l. c.

gehend zerfallen war. Tatsächlich erwies sich der Ampullen-Inhalt als praktisch reines Acetyl-3,5-dinitranilin vom Smp. 159°.

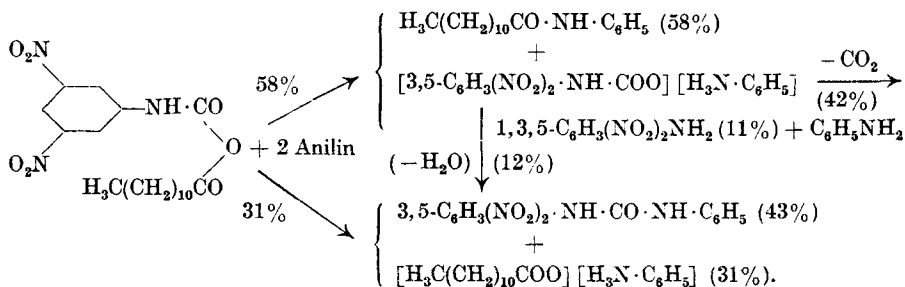
3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-laurinsäure-anhydrid.

Aus äquivalenten Mengen der Komponenten in Toluol bei — 15°. Gelblich, in Benzol wieder klar löslich.

Ber. N 10,27, Gef. N 10,51%.

Die Zersetzung beginnt bei 70—80°; sie wurde durch Erhitzen auf 130° zu Ende geführt. Hierbei wird die für den Zerfall in Diarylharnstoff und Laurinsäure-anhydrid berechnete Menge Kohlendioxyd abgespalten.

Der Umsatz eines frischen Präparates mit 2 Mol Anilin lieferte gemäss untenstehendem Schema unter schwacher Erwärmung und Kohlendioxydentwicklung Dinitranilin (Smp. 158°), Laurinsäure anilid (Smp. 78°), 3,5-Dinitrocarbanilid (Smp. 198°)¹⁾ und Laurinsäure (Smp. 44°). Die in verschiedenen Versuchen erhaltenen Ausbeuten an den einzelnen Produkten waren stark schwankend, so dass die im Schema angeführten Zahlen nur als beispielsweise zu bewerten sind. Den teilweisen Übergang des dinitrophenyl-carbaminsäuren Anilins in gemischten Harnstoff erachten wir darum als wahrscheinlich, weil wir das (allerdings schwer quantitativ messbare) 3,5-Dinitranilin immer nur in beträchtlich geringerer Menge isolieren konnten als das Laurinsäure-anilid, während der gemischte Harnstoff immer in grösserer Menge entstanden ist als die Laurinsäure.



Nach ca. einjährigem Lagern in einer verschlossenen Ampulle hatte sich das Produkt fast vollständig zersetzt (grosser Kohlendioxyd-Druck). Das Substanz-Gemisch entwickelte beim Erhitzen nur noch 5% der auf Bildung von Harnstoff-Derivat berechneten Menge Kohlendioxyd. Entstanden waren 68% Harnstoff-Derivat bzw. Laurinsäure-anhydrid und Laurinsäure-3,5-dinitranilid. Dieses wird aus Benzol durch Zusatz von Petroläther in Form farbloser Nadeln erhalten. Smp. 86—87°; leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol. Ber. N 11,50 Gef. N 11,50%.

3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-3-phenylpropionsäure-anhydrid.

Aus der Toluol-Lösung von 3,5-Dinitrophenylisocyanat und Phenylpropionsäure bei 0°. Mit kaltem Petroläther gewaschen.

Ber. N 11,70 Gef. N 12,02%.

¹⁾ Smp. der reinen Verbindung 216°; vgl. weiter unten.

Das farblose Produkt zersetzt sich oberhalb 69°. Beim trockenen Erhitzen auf 130° beobachteten wir quantitative Disproportionierung, Übergang in 3,3',5,5'-Tetranitrocarbanilid und Phenylpropionsäure-anhydrid. Mit Anilin entstanden 43% der auf Bildung von Dinitranilin berechneten Menge Kohlendioxyd, und im Reaktionsgemisch fanden wir Phenylpropionsäure-anilid, 3,5-Dinitranilin und 3,5-Dinitrocarbanilid. Smp. 216° (aus Alkohol); sehr schwer löslich in Benzol, schwer löslich in kaltem Alkohol.

Ber. N 18,55 Gef. N 18,51%.

Die in einer Ampulle eingeschlossene Substanz ging uns durch Explosion des Gefäßes verloren, sie hatte sich offenbar vollständig zersetzt.

3-Nitrophenyl-carbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid.

Aus der kalten konz. benzolischen Lösung der Bestandteile in wenigen Minuten. Schwach gelb gefärbte Nadeln, welche man durch Auswaschen mit Benzol von beigemengter Phenylpropionsäure reinigen kann. Der Niederschlag muss sofort abgenutscht werden, da sonst bald unter Erwärmung die Disproportionierung einsetzt. Aus 1 g 3-Nitrophenylisocyanat und 0,7 g Phenylpropionsäure erhielten wir nach viermaligem Auswaschen in 2 Versuchen 0,54 g bzw. 0,8 g nahezu reines gemischtes Anhydrid:

$C_{16}H_{14}O_5N_2$ (Mol.-Gew. 314,13) Ber. C 61,11 H 4,49 N 8,92%
Gef. „ 60,65 „ 4,38 „ 9,34%.

Berechnet für das Gemisch aus Harnstoff-Derivat und Säure-anhydrid
C 63,67 H 4,83 N 9,59%.

Die Verbindung zersetzt sich beim Erwärmen auf 75—90°¹⁾ unter Bildung von Kohlendioxyd, 3,3'-Dinitrocarbanilid (feste Phase) und Phenylpropionsäure-anhydrid (flüssige Phase). Bei weiterer Temperaturerhöhung (auf 160—170°) tritt neuerdings Kohlendioxyd-Abspaltung ein, es entsteht die klare Schmelze des Phenylpropionsäure-3-nitranilids. Beim Erhitzen von 0,135 g Substanz wurden in beiden Stufen je 5,4 cm³ Kohlendioxyd (725 mm, 20°) aufgefangen, was der Theorie genau entspricht. Die erste Reaktionsstufe lieferte 83% der Theorie Harnstoff-Derivat; bei einem in Benzol ausgeführten Versuch wurden 99% Harnstoff-Derivat isoliert²⁾.

Das Phenylpropionsäure-3-nitranilid schmilzt, aus Benzol umkrystallisiert, bei 111°.

Ber. N 10,37, Gef. N 10,55%.

Um das gemischte Anhydrid als solches zu charakterisieren, haben wir es nicht nur mit Anilin, sondern auch mit Äthanol, Benzylalkohol und Phenol zum Umsatz gebracht.

¹⁾ In benzolischer Lösung beginnt die Zersetzung bei 40°.

²⁾ Vgl. Helv. 17, 951 (1934), Versuch Nr. 35.

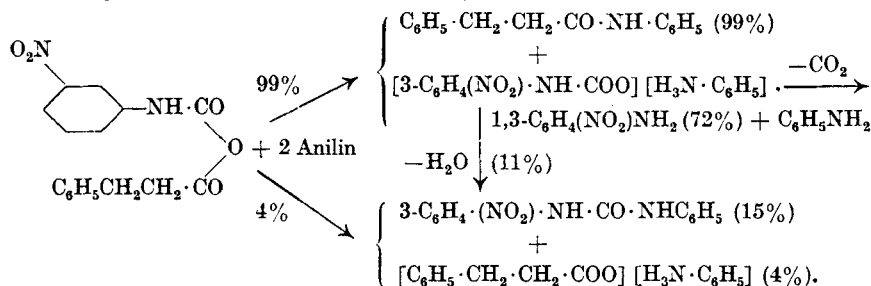
Umsatz mit Anilin.

a) Ohne Lösungsmittel:

Aufgefangen 50% der auf ausschliessliche Bildung von Nitrانilin und Phenylpropionsäure-anilid berechneten Menge Kohlendioxyd. Isoliert haben wir in 2 Versuchen 60 bzw. 70% der Theorie Phenylpropionsäure-anilid, 20% Phenylpropionsäure, 30 bzw. 32% 3-Nitrocarbanilid und 44% 3-Nitrانilin. Aufarbeitung des Gemisches wie unter b) beschrieben. Die Ausbeute an Säure-anilid ist grösser als jene an Kohlendioxyd, woraus wir, wie oben beim Umsatz von 3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-laurinsäure-anhydrid mit Anilin, auf den teilweisen Übergang des 3-nitrophenyl-carbaminsäuren Anilins in sein Amid, den gemischten Harnstoff schliessen. Tatsächlich ist ja auch die Ausbeute an Harnstoff-Derivat grösser als jene der nach der einfachen Gleichung in äquivalenten Mengen entstehenden freien Phenylpropionsäure.

b) In Benzol:

Bei gelinder Wärme. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Eindunsten des Benzols im Vakuum mit verdünnter Salzsäure behandelt, um die Amine zu entfernen, dann mit Soda-Lösung von der Phenylpropionsäure befreit und aus dem Gemisch der zurückbleibenden Verbindungen (Harnstoff-Derivat und Phenylpropionsäure-anilid) das letztere mit kaltem Chloroform herausgelöst. Aus der Lösung der Amine isolierten wir 72% der Theorie¹⁾ 3-Nitrانilin, aus der Soda-Lösung 4% Phenylpropionsäure, während wir vom Phenylpropionsäure-anilid 99% der theoretisch möglichen Menge, vom 3-Nitrocarbanilid 15% der Theorie zur Wägung bringen konnten. Die Harnstoff-Ausbeute ist wieder zu hoch; etwa $15 - 4 = 11\%$ sind auf dem Wege über das Anilinsalz der 3-Nitrophenyl-carbaminsäure entstanden. Die Reaktion des Anhydrids mit Anilin ist also etwa nach folgendem Schema verlaufen²⁾:



¹⁾ Die Trennung des 3-Nitrانilins vom anhängenden Anilin haben wir mit wenig kaltem Benzol ausgeführt; dabei ist natürlich etwas Nitrانilin verloren gegangen (in 10 cm³ Benzol lösen sich bei 20° etwa 0,24 g 3-Nitrانilin).

²⁾ Da wir immer mit kleinen Einwagen (ca. 0,2 g) gearbeitet haben, harmonisieren die gefundenen Ausbeuten nicht vollkommen mit der Theorie. Phenylpropionsäure und Anilin bilden bei Zimmertemperatur kein Anilid.

Umsatz mit Phenol:

In der Kälte kein Umsatz; in der Wärme (40°) beginnt gleichzeitig die Disproportionierung des gemischten Anhydrids. Die Bildung von 3-Nitranilin (Gelbfärbung der Reaktionsprodukte) liess sich weder bei 40° noch bei 80° beobachten.

Umsatz mit Äthanol.

Es wurden nur 18% des auf Entstehung von Nitranilin berechneten Kohlendioxyds entwickelt; das Anhydrid muss demnach zu mehr als 80% in Urethan und Säure aufgespalten worden sein.

Umsatz mit Benzylalkohol.

Es wurden bei 65° nur 7% der Theorie Kohlendioxyd aufgefangen. Wir erhielten aus 0,35 g umgesetztem gemischtem Anhydrid 0,11 g Phenylpropionsäure, entsprechend 65% der Einwage, und fanden auch den 3-Nitrophenyl-carbaminsäure-benzylester, der, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 116—117° schmolz.

Ber. N 10,30, Gef. 10,20%.

Das gemischte Anhydrid hatte sich, unter Luftabschluss aufbewahrt, in ca. einem Jahr fast vollständig in Phenylpropionsäure-3-nitranilid umgewandelt. Die Substanz löste sich nämlich fast ohne Rückstand in kaltem Äther; beim Erhitzen in Benzol oder Toluol entstanden aber noch 9% der Theorie 3,3'-Dinitrocarbanilid, woraus wir schliessen, dass die entsprechende Menge gemischtes Anhydrid noch nicht zersetzt gewesen war.

3-Nitrophenyl-carbaminsäure-zimtsäure-anhydrid (?).

Aus äquivalenten Mengen 3-Nitrophenylisocyanat und Zimtsäure in Benzol, Chloroform oder einem Gemisch derselben nach 1—4-stündigem Stehen. Viermal mit dem entsprechenden Lösungsmittel ausgewaschen. Die Substanz war nicht analysenrein:

$C_{16}H_{12}O_5N_2$ (Mol.-Gew. 312,11) Ber. C 61,52 H 3,88%
Gef. „ 60,45 „ 3,64%.

Sie sintert¹⁾ von 105° (Bad-Temperatur) ab, beginnt aber schon bei 50° Kohlendioxyd abzugeben. Bei langsamem Erwärmen ist die Masse auch bei 140° nur zum Teil geschmolzen, weil sich schon Dinitrocarbanilid ausgeschieden hat; wird aber die Verbindung durch Eintauchen in ein Bad sofort auf 130° erhitzt, so erhält man zunächst eine völlig klare Schmelze, aus welcher sich unter Kohlendioxyd-Entwicklung langsam die Krystalle des Dinitrocarbanilids abzuschneiden beginnen. Die Masse erstarrt schliesslich vollständig. Bei 180—190° beginnt unter nochmaliger Kohlendioxyd-Entwicklung und unter Schmelzen die Bildung des Zimtsäure-3-nitranilids.

0,1664 g Substanz gaben bei 130° nach 15 Minuten 6,2 cm³ CO₂ (16°, 724 mm), entsprechend 94% der Theorie für die Bildung von Harnstoff-Derivat und Säure-anhydrid. Isoliert wurden (durch Auswaschen mit Benzol) 0,06 g (81% der Theorie) Zimtsäure-anhydrid (Smp. 125°, identifiziert als Zimtsäure-anilid) und 0,07 g (87%) 3,3'-Dinitrocarbanilid.

¹⁾ Das Verhalten der Verbindung war nach 6 Tagen unverändert.

Mit Äthanol entwickelt das gemischte Anhydrid nur 13% der auf Bildung von Nitrانilin berechneten Menge Kohlendioxyd; mit Anilin reagiert es zu mehr als 80% unter Rückbildung der Zimtsäure und Bindung des Nitrophenylisocyanats als Harnstoff-Derivat:

0,1134 g Subst., mit 0,3 g (ber. 0,034 g) Anilin umgesetzt, gaben 1,4 cm³ CO₂, entsprechend 16% der Theorie (ber. für die quantitative Bildung von 3-Nitrانilin 9,02 cm³). Zurückerhalten 0,04 g oder 82% der im eingewogenen Anhydrid enthaltenen gewesenen Zimtsäure.

3-Nitrophenyl-carbaminsäure-benzoesäure-anhydrid (?).

Aus der benzolischen Lösung äquimolarer Mengen der Komponenten. Die Ausscheidung begann, je nach der Konzentration der Bestandteile, nach wenigen Minuten oder erst nach einer halben Stunde und war nach zwei oder mehr Stunden zu Ende. Gelber Niederschlag, den wir mit Benzol ausgewaschen haben.

Die Substanz ist bis 80° stabil; bei 83° (Bad-Temperatur) wird auch nach 3 Stunden nur wenig Kohlendioxyd abgespalten. Sinterung bei 110—135°, dann erst, aus der zunächst klaren Schmelze, lebhaftes Kohlendioxyd-Entwicklung und Abscheidung des Harnstoff-Derivates. Dabei wurden in verschiedenen Versuchen nach ca. 15 Minuten 88—97% der auf Anhydrid-Bildung berechneten Menge Kohlendioxyd aufgefangen¹⁾. Bei Steigerung der Temperatur auf 180—190° geht das Gemisch der beiden, unter erneutem Kohlendioxyd-Verlust, in das bei 155° schmelzende Benzoesäure-3-nitrانilid über.

Analog der in der ersten Arbeit ausführlich geschilderten Fähigkeit der gemischten Anhydride, in benzolischer Lösung je nach der Art der Komponenten und der Temperatur entweder unter primärer Disproportionierung in das Harnstoff-Derivat und das Carbonsäure-anhydrid bzw. unter Kohlendioxyd-Verlust direkt in die Acylverbindung überzugehen, ist auch das 3-Nitrophenyl-carbaminsäure-benzoesäure-anhydrid anscheinend imstande, beim Erwärmen direkt unter Kohlendioxyd-Abspaltung, ohne vorherige Bildung von Harnstoff-Derivat und Säure-anhydrid, das Benzoesäure-3-nitrانilid zu liefern. Langsames Erhitzen begünstigt offenbar diesen Reaktionsverlauf; die Gasentwicklung beginnt in diesem Falle nach vorherigem Sintern (von 95° an) erst bei 188°; die Schmelze ist bei 190° vollkommen klar und enthält sofort die Acylverbindung. Es war uns aber nicht möglich, willkürlich den Reaktionsverlauf in diese oder jene Richtung zu lenken.

Wird die Substanz im Vakuum erwärmt, so sublimiert oberhalb 50° Benzoesäure aus ihr heraus; dasselbe ist bei gewöhnlichem Druck oberhalb 80° der Fall. Es handelt sich offenbar um durch Zerfall der Additionsverbindung entstandene, nicht um aus der

¹⁾ Über die der Kohlendioxyd-Menge äquivalente Ausbeute an Harnstoff-Derivat bzw. Benzoesäure-anhydrid, vgl. Helv. 17, 951 [1934], Versuch Nr. 31.

Lösung mitgerissene Benzoesäure, denn die Analyse der zurückbleibenden Substanz ergab einen zu hohen Stickstoffgehalt.

Ber. N 9,79, Gef. 10,88%.

Es ist uns nicht gelungen, den Anhydrid-Charakter der Verbindung bei Zimmertemperatur nachzuweisen: Der Umsatz mit Anilin gab überhaupt kein Kohlendioxyd und wir konnten 84% der Theorie Benzoesäure und 93% der Theorie 3-Nitrocarbanilid isolieren. Beim Umsatz mit Äthanol wurden nur 10% der auf Bildung von Benzoesäure-äthylester und Nitranilin berechneten Menge Kohlendioxyd aufgefangen.

3-Nitrophenyl-carbaminsäure-laurinsäure-anhydrid.

Aus der Benzol-Lösung der Komponenten fiel nach einigem Stehen Dinitrocarbanilid. Um die Reaktion zwischen den Bestandteilen zu verhindern, wurden daher Isocyanat und Säure in der für die Auflösung der Laurinsäure erforderlichen Menge Toluol stark gekühlt¹⁾. Der Niederschlag wurde in der Kälte-Kammer auf der Nutsche gesammelt und mit kaltem Petroläther gewaschen. Nicht analysenreine, schwach gelbe Substanz.

Ber. N 7,70, Gef. 8,19%.

Die Verbindung war auch bei wiederholten Versuchen nicht reiner zu gewinnen. Die Ursache beruht offenbar, trotz der Vorsichtsmassnahmen bei der Darstellung, auf einer schon bei Zimmertemperatur einsetzenden Umwandlung in Harnstoff-Derivat und Anhydrid der Säure. Dafür spricht auch die Verschiedenartigkeit der ausgefallenen Krystalle, der Farbumschlag der Lösung nach hellgelb und die Verfärbung der zunächst weissen Verbindung nach hellgelb beim Stehen im Eiskeller. Eine vollständige Umwandlung in Harnstoff-Derivat und Laurinsäure-anhydrid, wie sie durch die Stickstoff-Analyse angedeutet erscheint (Ber. für ein äquimolares Gemisch derselben 8,19% N), kommt aber nicht in Frage, denn beim trockenen Erhitzen der Verbindung auf 70—80° (Beginn der Zersetzung bei 61°) und zuletzt kurze Zeit auf 130° wurden immer noch 87% der auf Harnstoff-Bildung berechneten Menge Kohlendioxyd entwickelt.

Der Umsatz mit Anilin (mit oder ohne Lösungsmittel) lieferte 41% der Theorie Kohlendioxyd (auf Zerfall in Nitranilin berechnet), und im Reaktionsgemisch haben wir 3-Nitrocarbanilid, Laurinsäure und Laurinsäure-anilid nachgewiesen. Das letztere kann z. T. auch aus schon vorgebildetem Laurinsäure-anhydrid entstanden sein. Auch in der Mutterlauge des gemischten Anhydrids, welche 20 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte und zunächst von einem kleinen Niederschlag von Harnstoff-Derivat abgetrennt werden

¹⁾ Die geringe Löslichkeit der Laurinsäure in kaltem Toluol zwang uns, das Gemisch zunächst leicht zu erwärmen und dann erst abzukühlen.

musste, wurde durch Anilin unter Erwärmung neben Laurinsäure-anilid und Laurinsäure noch 3-Nitrocarbanilid gebildet, so dass also in der Lösung immer noch gemischtes Anhydrid vorhanden gewesen sein dürfte.

Die in einer Ampulle eingeschlossene Verbindung hatte sich in einem Jahr nur zu etwa zwei Drittel in 3,3'-Dinitrocarbanilid und Laurinsäure-anhydrid umgesetzt; denn beim Waschen mit Äther blieben nur 56% der Theorie Harnstoff-Derivat ungelöst, während nach vorherigem Kochen der Substanz in Benzol 90% Harnstoff-Derivat erhalten werden konnten. In letzterem Falle erhielten wir aus dem Filtrat mit Anilin nur Laurinsäure-anilid, während der erwähnte Äther-Auszug auch 3-Nitrocarbanilid lieferte.

4-Nitrophenyl-carbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid.

Die Verbindung disproportioniert sich, in Benzol suspendiert, innert 20 Stunden schon bei Zimmertemperatur vollständig in Phenylpropionsäure-anhydrid (83% der Theorie, als Anilid gewogen) und 4,4'-Dinitrocarbanilid (99% der Theorie)¹⁾. Wir haben daher das aus 2 g Azid in 5 cm³ Toluol gewonnene 4-Nitrophenylisocyanat mit 1,5 g in 5 cm³ Toluol gelöster Säure bei -15° zusammengebracht, den gelben Niederschlag nach einer halben Stunde im Kälte-Raum auf der Nutsche gesammelt, mit Benzol und schliesslich mit Petroläther gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Aus der Mutterlauge fiel nach kurzem Stehen 4,4'-Dinitrocarbanilid. Das trockene gemischte Anhydrid scheint etwas stabiler zu sein. Die Analyse eines Produktes, welches über Nacht im Eiskeller gestanden hatte,

Ber. für das gemischte Anhydrid N 8,92%, für das äquimolekulare Gemenge aus Dinitrocarbanilid und Phenylpropionsäure-anhydrid 9,60; gef. N 9,39%

deutete zwar auf weitgehenden Zerfall in Anhydrid und Harnstoff-Derivat, sein Verhalten beim Erhitzen und beim Umsatz mit Anilin zeigte aber doch, dass es zur Hauptsache noch aus unverändertem gemischtem Anhydrid bestanden hatte.

Die Zersetzung des Anhydrids beginnt schon bei 75° (unter Feuchtwerden) und ist bei 100° in 3 Minuten zu Ende.

0,131 g Substanz gaben hierbei, zum Schluss kurz auf 130° erhitzt, 4,8 cm³ CO₂ (18°, 727 mm), entsprechend 92% der Theorie (ber. auf Bildung von Harnstoff-Derivat).

0,139 g Substanz gaben mit einem Überschuss an Anilin in der Kälte (zum Schluss ganz kurz erwärmt) 5,1 cm³ CO₂ (17°, 726 mm), also 46% der auf Zerfall in Nitranilin berechneten Menge Gas. Wir haben das Phenylpropionsäure-4-nitranilid und den 4-Nitrophenyl-phenylharnstoff aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die in einer Ampulle eingeschlossene Substanz war nach einem Jahr vollkommen zerfallen (starker Kohlendioxyd-Druck), und zwar waren hierbei 73% 4,4'-Dinitrocarbanilid neben Phenylpropionsäure-4-nitranilid entstanden. Nadeln (aus Benzol + Petroläther) vom Smp. 121°. Ber. N 10,37; Gef. N 10,42%.

¹⁾ Vgl. hierzu Helv. 17, 951 (1934), Versuch Nr. 37, wonach die Anhydrierung der Phenylpropionsäure mit 4-Nitrophenylisocyanat schon bei Zimmertemperatur gelingt.

Phenylcarbaminsäure-essigsäure-anhydrid (?).

Wir konnten das Anhydrid weder aus der auf -20° abgekühlten Toluol-Lösung der Komponenten noch aus dem lösungsmittel-freien Gemisch (bei -20° , bei Zimmertemperatur¹⁾ oder bei leichter Erwärmung) erhalten. Erst das Erhitzen auf höhere Temperatur liess es unter starker Kohlendioxyd-Entwicklung und reichlicher Ausscheidung von Diphenylharnstoff zu einem Brei erstarren²⁾. Wir möchten daher bezweifeln, dass *Dieckmann*³⁾ wirklich ein gemischtes Anhydrid in Händen hatte; es ist vielmehr anzunehmen, dass das von ihm beobachtete Festwerden des Reaktionsgemisches „nach vorausgehender spontaner Erwärmung“ auf die Entstehung von Acetanilid und Diphenylharnstoff zurückgeführt werden muss.

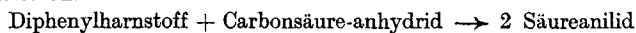
Phenylcarbaminsäure-phenylelessigsäure-anhydrid.

Die Verbindung ist schon von *Dieckmann* direkt aus den Komponenten erhalten worden, und wir können seine Angabe bestätigen, dass die feste Verbindung bei gewöhnlicher Temperatur unter langsamem Kohlendioxyd-Verlust praktisch quantitativ in Phenylelessigsäure-anilid übergeht. Erwärmt man aber das gemischte Anhydrid sofort nach der Darstellung auf $100-105^{\circ}$, so entstehen 49% der Theorie Diphenylharnstoff.

Der Umsatz des gemischten Anhydrids mit Anilin gab 64% der Theorie Phenylelessigsäure-anilid neben 26% Phenylelessigsäure und 22% Diphenylharnstoff⁴⁾.

Phenylcarbaminsäure-zimtsäure-anhydrid (?).

Nach *Dieckmann*, durch Vermengen äquimolarer Mengen von Phenylisocyanat und Zimtsäure. Es soll nach diesem Autor bei ca. 100° in Diphenylharnstoff und Zimtsäure-anhydrid zerfallen. Wir können das nur z. T. bestätigen, denn wir erhielten beim Erhitzen auf 100° nach einer Stunde 22%, nach $2\frac{3}{4}$ Stunden 37%, nach 4 Stunden 59% der Theorie Diphenylharnstoff (neben in letzterem Falle 37% Zimtsäure-anhydrid), nach $6\frac{1}{3}$ Stunden schliesslich, schon absteigend, nur noch 57% Diphenylharnstoff; bei 150° konnten wir nach $1\frac{1}{3}$ Stunde 31%, nach $2\frac{1}{3}$ Stunden überhaupt kein Carbanilid mehr, dagegen 70% der Theorie Zimtsäure-anilid isolieren. Die Folge-Reaktion:



überlagert sich also der Primär-Reaktion derart, dass die Anhydrid-Ausbeute überhaupt nicht über 60% der Theorie erhöht werden kann.

¹⁾ Vgl. auch Versuche 9 und 19 der Tabelle II, *Helv.* **17**, 954/5 (1934).

²⁾ Vgl. auch Versuche 7 und 8 der Tabelle II, *Helv.* **17**, 954/5 (1934).

³⁾ *Dieckmann* und *Breest*, l. c. S. 3055.

⁴⁾ Vgl. dagegen *Dieckmann*, l. c., nach dessen Angaben das gemischte Anhydrid auch mit Ammoniak, wie mit Wasser und Alkohol, ausschliesslich unter Bildung von Phenylelessigsäure und dem entsprechenden Derivat des Phenylisocyanats reagieren soll.

Der Nachweis, dass in der festen Verbindung schon bei Zimmertemperatur ein gemischtes Anhydrid vorliege, ist uns nicht gelungen, weil sie in Lösungsmitteln sofort in ihre Komponenten zerfällt. Sie verhält sich denn auch allen Prüfungen gegenüber als eine reine Additionsverbindung: Durch Zusatz von Petroläther zu deren benzolischer Lösung wird die Zimtsäure wieder ausgefällt und sie kann auch direkt aus derselben auskrystallisieren; mit Petroläther haben wir das Phenylisocyanat zu 10—17% aus der festen „Verbindung“ herausgewaschen; mit Anilin in der Kälte behandelt entstehen ausschliesslich Zimtsäure und Diphenylharnstoff, kein Zimtsäure-anilid; Erhitzen der Komponenten selbst in siedendem Xylol führt weder zu Kohlendioxyd-Entwicklung noch zu Abscheidung von Diphenylharnstoff¹⁾.

Phenyl-carbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid.

Nach *Dieckmann*, durch direktes Vermischen der Komponenten dargestellt. Beim Auflösen der Phenylpropionsäure kühlt sich das Gemisch stark ab; nach 10 Minuten Erwärmung und Erstarren der klaren Schmelze. Sie löst sich, auch nach 1-tägigem Stehen, in Benzol vollständig klar auf, zerfällt aber darin z. T. in die Komponenten (starker Phenylisocyanat-Geruch) und disproportioniert sich langsam schon in der Kälte unter Abscheidung von Diphenylharnstoff und Entwicklung von Kohlendioxyd. Beim trockenen Erhitzen auf 100° erhielten wir 61% der Theorie Diphenylharnstoff. Die Gasentwicklung hörte auf, nachdem ca. 90% der für die Bildung von Diphenylharnstoff und Säure-anhydrid berechneten Menge Kohlendioxyd abgespalten waren; es hatten sich also ca. 15% der Theorie Phenylpropionsäure-anilid gebildet, die wir aber nicht isoliert haben.

Phenylcarbaminsäure-benzoesäure-anhydrid (?).

Schon von *Dieckmann* erwähnt. Die Verbindung lässt sich aus der Benzol-Lösung der Bestandteile nur durch Eindunsten des Lösungsmittels gewinnen; sie kann aber auch durch direktes Vermischen derselben erhalten werden. Smp. 70—90°. In der benzolischen Lösung setzt sie sich in der Kälte sehr langsam, in der Hitze etwas rascher um: Aus 1 g Phenylisocyanat und 1,02 g Benzoesäure in 7 cm³ Benzol waren in der Kälte nach 10 Stunden 6% Diphenylharnstoff, nach 4 Tagen 40% Diphenylharnstoff und 10% Benz-anilid, nach 3 Wochen 64% Diphenylharnstoff entstanden; über die Resultate der in der Hitze ausgeführten Versuche haben wir früher berichtet²⁾.

¹⁾ Vgl. *Helv.* **17**, 949 (1934), Versuche Nr. 10 und 11.

²⁾ Vgl. *Diss. L. Grüntuch*, Zürich, 1930 S. 60/61; ferner *Helv.* **17**, 948/9 (1934), Versuche 7—9.

Eigenartig war das Verhalten der Verbindung beim trockenen Erhitzen¹⁾: Einmal schmolz die Substanz bei 70—90°, die Kohlendioxyd-Entwicklung begann aber erst bei 120—130° (Bad-Temperatur), wurde bei 150—160° lebhaft und ging in einer Stunde zu Ende. Aufgefangen wurden dann 80% der für die Bildung von Benzanilid berechneten Menge Kohlendioxyd. Die Schmelze war vollkommen klar und wir fanden im Reaktionsgemisch tatsächlich nur Benzanilid, keinen Diphenylharnstoff. Es war offenbar in keinem Zeitpunkt Diphenylharnstoff entstanden. Bei einem anderen Versuch mit demselben Präparat begann die Gasentwicklung schon beim Schmelzen (60°) und wir erhielten nach 1½ Stunden (Bad-Temperatur 100°) ausschliesslich Diphenylharnstoff (neben Benzoesäure-anhydrid) und die für dessen Bildung berechnete Menge Kohlendioxyd²⁾. Das Anhydrid kann also beim trockenen Erhitzen ausschliesslich in einer der beiden in der vorhergehenden Arbeit näher betrachteten Richtungen zerfallen. Wir konnten beide Beobachtungen wiederholen, ohne aber durch äussere Beeinflussung (Impfen mit Diphenylharnstoff usw.) eine bestimmte Zerfallsrichtung erzwingen zu können. Rasches Erhitzen begünstigt die primäre Bildung von Diphenylharnstoff und Säure-anhydrid; eine Probe, die wir in ein auf 160° vorgeheiztes Bad eintauchten, schmolz zunächst unter Gasentwicklung nur zur Hälfte (unter Bildung von Diphenylharnstoff und Benzoesäure-anhydrid); erst bei fortgesetztem Erhitzen verflüssigte sich die Masse unter erneuter Kohlendioxyd-Abspaltung vollständig zur Schmelze des Benzanilids.

0,5 g des gemischten Anhydrids entwickelten in 3 Tagen keine messbaren Mengen Gas und die in Präparatengläsern eingeschmolzene Substanz zeigte auch nach monatelangem Stehen keinen Gas-Druck.

Der Umsatz mit etwas mehr als 2 Mol Anilin ergab 13% der auf Entstehung der Acylverbindung berechneten Menge Kohlendioxyd und in Übereinstimmung damit 16% der Theorie Benzanilid, neben 65% Diphenylharnstoff und Benzoesäure.

2-Nitrophenyl-carbaminsäure-phenylpropionsäure-anhydrid.

1,64 g 2-Nitrophenylisocyanat wurden in 5 cm³ Toluol aufgenommen und mit der äquivalenten Menge Phenylpropionsäure (1,5 g), ebenfalls in 5 cm³ Toluol gelöst, bei —15° zusammengebracht.

¹⁾ Wir haben kleine, in Präparatengläsern eingeschlossene Proben im Paraffinbad langsam aufgeheizt und das Kohlendioxyd über gesättigter Kochsalz-Lösung aufgefangen. Vgl. auch das Verhalten des 3-Nitrophenyl-carbaminsäure-benzoesäure-anhydrids, S. 154 dieser Arbeit.

²⁾ Diphenylharnstoff und Benzoesäure-anhydrid reagieren ihrerseits bei 120—130° unter Bildung von Benzanilid und Kohlendioxyd; vgl. Haller, l. c.; Dieckmann, l. c.

Da nach 3 Stunden weder Niederschlagsbildung noch Kohlendioxyd-Entwicklung zu beobachten war, haben wir das Gemisch mit 3 cm³ Anilin versetzt. Sofortige, lebhafte Kohlendioxyd-Entwicklung. Das Lösungsmittel wurde am folgenden Morgen im Vakuum verjagt, der Rückstand erst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Sodalösung behandelt, um die Amine bzw. die Phenylpropionsäure zu entfernen. Die quantitative Trennung von 2-Nitrocarbanilid und Phenylpropionsäure-anilid war nicht leicht; sie gelang uns schliesslich durch mehrmalige Behandlung mit kaltem Benzol, wobei das Harnstoff-Derivat zur Hauptsache ungelöst blieb, und durch Fällen des Anilids mit Petroläther. Wir fanden derart im Reaktionsgemisch: 36% der Theorie 2-Nitrocarbanilid (Smp. 167°), 43% Phenylpropionsäure (Smp. 48—49°), 27% Phenylpropionsäure-anilid (Smp. 88—97°) und 31% 2-Nitranilin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

17. Über Allo-Pregnandiol, einen neuen Alkohol aus dem Schwangernharn

von M. Hartmann und F. Locher.

(29. XII. 34.)

In einer kurzen Mitteilung in den Naturwissenschaften¹⁾ konnten wir darüber berichten, dass es uns im Verlaufe des letzten Sommers gelungen ist, aus der Neutralkörperfraktion des Schwangernharns neben dem von G. F. Marrian²⁾ entdeckten gesättigten Alkohol Pregnandiol C₂₁H₃₆O₂ (Formel I) eine weitere Substanz zu isolieren. Diese musste gemäss ihrer analytischen Zusammensetzung als ein Isomeres des Pregnandiols aufgefasst werden. In Anbetracht dessen, dass in der Reihe der bisher bekannten Sexualhormone und ihrer Begleitstoffe der Ätio-cholan- bzw. Ätio-allo-cholanring an den Kohlenstoffatomen 3 und 17 substituiert, bzw. abgezweigt ist, schien uns eine Strukturisomerie der beiden Verbindungen als unwahrscheinlich. Dagegen vermuteten wir, in dem neuen Alkohol ein Stereoisomeres des Pregnandiols vor uns zu haben. Von den zu erwartenden Raumisomeren konnten diejenigen, die sich lediglich durch eine andere Lage der Hydroxylgruppen ableiten lassen, dadurch ausgeschlossen werden, dass wir die Substanz zum Diketon oxydierten. Dabei erhielten wir nämlich eine dem Pregnandion isomere Ver-

¹⁾ Naturwissenschaften **22**, 856 (1934).

²⁾ G. F. Marrian, Bioch. J. **23**, 1090—1098 (1929).