Studien auf dem Gebiete der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation.

III. Mitteilung: Zur Kenntnis der Methylenharnstoffe.

Von

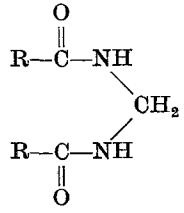
G. Zigeuner.

Bearbeitet mit **K. Voglar**; Mikroanalysen: **M. Sobotka** und **E. Wiesenberger.**

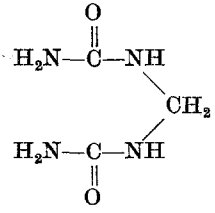
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

(Eingelangt am 19. März 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 12. April 1951.)

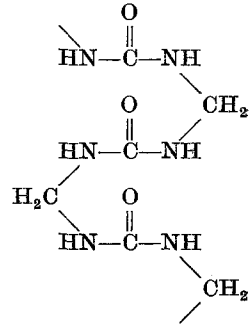
Nach *M. Konrad* und *K. Hock*[1] verläuft die Umsetzung von einem Mol Formaldehyd mit zwei Molen Urethan unter Verknüpfung der beiden Urethanmoleküle durch eine Methylenbrücke zum Methylenbisurethan I. Den analogen Vorgang konnte *A. Einhorn*[2] bei Kondensation des Äthylharnstoffes mit Formaldehyd beobachten und hierbei den Methylenbisäthylharnstoff II isolieren. In Anlehnung an diese Ergebnisse synthetisierte *H. Kadowaki*[3] das Methylenbiscarbamid IV und stellte fest, daß



I R = OC_2H_5
II R = NH—C_2H_5
III R = NH—C_6H_5



IV



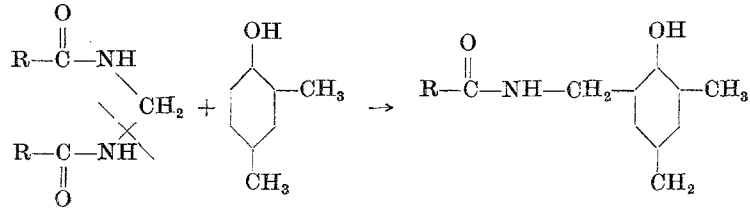
V

[1] Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2206 (1903).
[2] Liebigs Ann. Chem. **361**, 113 (1908).
[3] Bull. chem. Soc. Japan **11**, 248 (1936).

dieses bei Einwirkung von Säuren auf seine wäßrige Lösung in höher molekulare Methylenharnstoffe V übergeht. Die Formel V wurde von *Kadowaki*[3] weder durch Abbauversuche bestätigt, noch Aussagen über den Verlauf der Bildung der Körper V aus dem Methylenbisharnstoff IV gemacht.

Wie die vorliegende Abhandlung zeigt, ist es uns gelungen, durch Sprengung der Methylenbisharnstoffe I, II, III und IV sowie der Methylenharnstoffe V mit 2,4-Dimethylphenol wertvolle Aufschlüsse über den Bau derselben sowie den Mechanismus der Umwandlung des Methylenbisharnstoffes IV zu den höheren Methylenharnstoffen V zu erhalten[4].

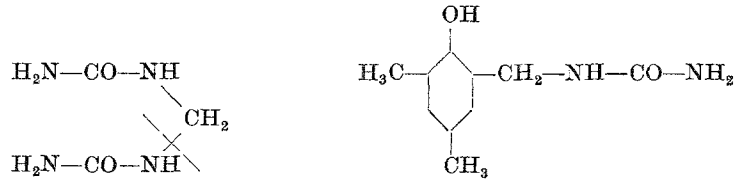
Bei Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol auf die Methylenbisharnstoffe I, II und III in Ameisensäure entstanden jeweils die äquimolaren Mengen N-Oxybenzylcarbamid VI, VII und VIII. Die Reaktion des



VI R = OC_2H_5
VII R = $NH—C_2H_5$
VIII R = $NH—C_6H_5$

Methylenbisharnstoffes IV mit 2,4-Dimethylphenol ergab neben viel N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-carbamid (IX) auch das N,N'-Bis-(2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl)-carbamid (X)[5], während bei Krackung der höheren Methylenharnstoffe V durch Xylenol mehr Diprodukt X als Monoprodukt IX entstand.

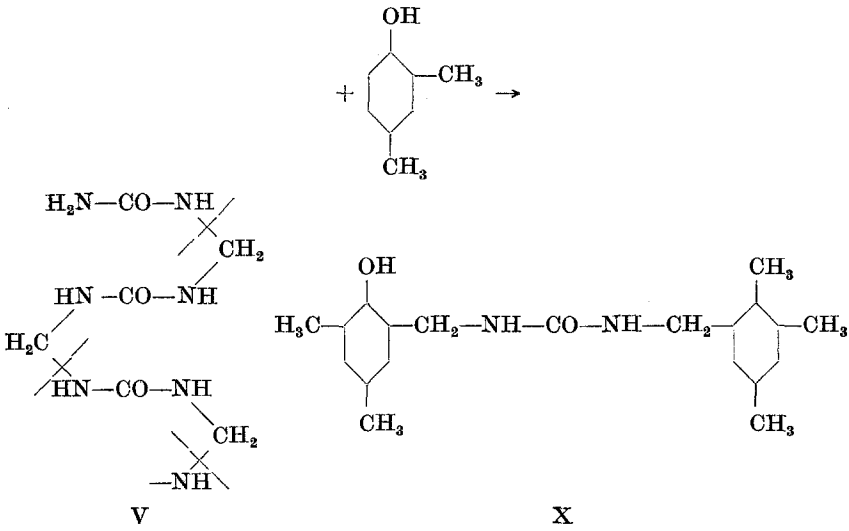
Die Spaltung der Methylenharnstoffe I, II, III, IV und V durch 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium ist als anionoide Verdrängung



IV IX

[4] Vgl. I. Kurze Mitteilung, Mh. Chem. 82, 175 (1951).

[5] Die Entstehung von Bisprodukt X bei Umsetzung des Methylenbisharnstoffes IV mit 2,4-Dimethylphenol beruht darauf, daß ein Teil des Körpers IV intermolekular zu höheren Methylenharnstoffen V weiterreagiert, welch letztere dann erst der Spaltung durch das Xylenol in der oben beschriebenen Weise unterliegen.

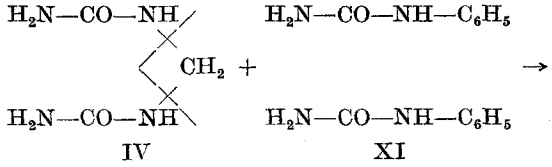


V X

eines Carbamidrestes vom Methylen durch einen Phenolkern aufzufassen und deshalb von besonderem Interesse, da die analog gebauten Methylenbisacylamide durch 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium nicht gekrackt werden[6].

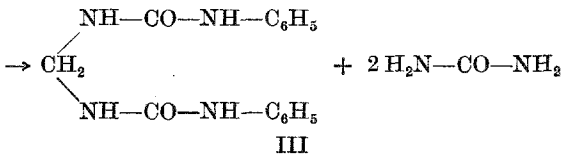
Die Ursache dieser Sprengung von Methylenharnstoffen durch Xylenol liegt in der wechselseitigen Beeinflussung der beiden Stickstoffatome der einzelnen Carbamidreste; hierfür spricht, daß das Methylenbisurethan, welches gleichfalls je zwei Heteroatome pro Carbonyl trägt, durch 2,4-Xylenol gespalten wird, während, wie oben erwähnt, die Methylenbisacylamide, welche nur einen Stickstoff pro Carbonyl aufweisen, dieser Krackung nicht unterliegen.

Aus der Verdrängung von Carbamidresten in Methylenharnstoffen durch 2,4-Dimethylphenol kann weiter geschlossen werden, daß diese Ablösung auch durch Komponenten erfolgen muß, welche einen den reaktiven Kernstellen der Phenole ähnlichen Charakter aufweisen. Tatsächlich gelang es, bei Umsetzung des Methylenbisharnstoffes IV mit Phenylharnstoff XI als Reaktionsprodukt den Methylenbisphenylharnstoff III zu isolieren. Dieser kann nur durch Krackung der NH—CH_2—NH-



IV XI

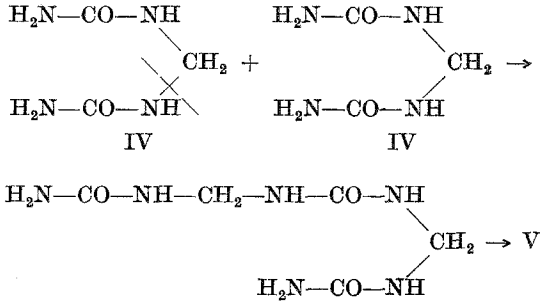
[6] *G. Zigeuner, W. Knierzinger* und *K. Voglar*, II. Mitteilung der Reihe, Mh. Chem. 82, im Druck.



III

Bindungen des Methylenbisharnstoffes IV durch die NH_2-Gruppen des Phenylharnstoffes XI entstanden sein.

Aus diesem Versuch geht der Verlauf der Methylenharnstoffbildung[3] aus dem Methylenbisharnstoff IV klar hervor: Bei Anwesenheit von Säuren erfolgt im wäßrigen Medium eine intermolekulare Krackung der Methylencarbamidmoleküle IV durch ihre freien NH_2-Gruppen zu höheren Methylenharnstoffen V, welche infolge ihrer Schwerlöslichkeit aus der wäßrigen Lösung ausfallen und sich auf diese Weise einer Krackung in kleinere Bruchstücke durch im Reaktionsgemisch befindlichen Harnstoff entziehen.



Abschließend kann auf Grund der Spaltbarkeit von Methylenharnstoffen durch 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium über die Konstitution der Methylencarbamide gesagt werden: Die CH_2—NH-Bindungen der Methylenharnstoffe I, II, III, IV und V sind infolge der wechselseitigen Beeinflussung der Stickstoffatome (im Falle I derjenigen von O und N) der einzelnen Carbamidreste so weitgehend polarisierbar, daß im sauren Medium die Sprengung dieser Bindungen durch reaktive Phenol-

kernstellen, sowie Verbindungen ähnlichen Charakters (z. B. —C—NH_2) möglich ist. Die Weiterreaktion des von *Kadowaki*[3] isolierten Methylenbisharnstoffes IV zu den Methylenharnstoffen V erfolgt unter intermolekularer Krackung der Methylenbisharnstoffmoleküle IV durch ihre freien NH_2-Gruppen zu Verbindungen V, in welchen die Carbamidreste durch Methylenbrücken verknüpft sind. Die Struktur dieser höheren Methylenharnstoffe V wurde durch Abbau derselben mit 2,4-Dimethylphenol zu den N-Oxybenzylcarbamiden IX und X bewiesen.

Experimenteller Teil.

1. Methylenbisphenylharnstoff III.

10 g Phenylharnstoff XI wurden in 12 ccm 40%igem Formalin am Wasserbad gelöst und hierauf mit 1 Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Der Reaktionsansatz erstarrte sofort kristallin. Aus Pyridin-Wasser wurden Nadeln mit einem Schmp. von 210 bis 211° erhalten.

$C_{15}H_{16}O_2N_4$. Ber. N 19,71. Gef. N 20,15.

2. Spaltung des Methylenbisphenylharnstoffes III mit 2,4-Dimethylphenol: N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-N'-phenyl-carbamid (VIII).

1 g Verbindung III wurde mit 1,4 g 2,4-Dimethylphenol in 20 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, hierauf mit Wasser verdünnt, die bald kristallin erstarrende Fällung filtriert und mehrfach aus Benzol umkristallisiert. Das Oxybenzylcarbamid VIII bildet Kristallaggregate mit einem Schmp. von 169°. Der Mischschmp. mit einem durch Kondensation des N-Methylolphenylharnstoffes mit 2,4-Xylenol erhaltenen Produkt[6] ergab keine Depression.

3. Spaltung des Methylenbisäthylharnstoffes II mit 2,4-Dimethylphenol: N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-N'-äthyl-carbamid (VII).

1 g der Verbindung II wurde in der oben angeführten Weise mit 2,4-Dimethylphenol behandelt. Das Oxybenzylcarbamid VII kristallisierte aus Methylcyclohexan in farblosen Blättchen mit einem Schmp. von 119,5°.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12,86. Gef. N 13,10.

4. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol auf den Methylenbisharnstoff IV: N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-carbamid (IX) und N,N'-Bis-(2-oxy-3,5-dimethyl-benzyl)-carbamid (X).

10 g Methylenbisharnstoff IV wurden mit der 3fach molaren Menge 2,4-Xylenol in 50 ccm Ameisensäure 2 Stdn. auf 50° erwärmt, hierauf in Wasser gegossen und Wasserdampf-destilliert. Im Filtrat schied sich die Verbindung IX in farblosen Nadeln ab. Aus Chlorbenzol wurden feine Kristalle erhalten, die bei 192° schmolzen. Mischschmp. mit einem nach *H. v. Euler* und *H. Nyström*[7] dargestellten Präparat: 192°. Ausbeute 8 g.

Der ölige Rückstand der Wasserdampfdestillation erstarrte kristallin und wurde durch Umkristallisation aus Benzol-Petroläther gereinigt. Das Bisoxybenzylcarbamid X schmolz bei 169°. Der Mischschmp. mit einem nach *G. Zigeuner, W. Knierzinger* und *K. Voglar*[6] dargestellten Präparat zeigte keine Depression. Ausbeute an Oxybenzylcarbamid X: 3,6 g.

5. Spaltung der höheren Methylenharnstoffe V durch 2,4-Xylenol.

Die Spaltung wurde analog der in Punkt 4 beschriebenen durchgeführt. 2 g Methylenharnstoff V ergaben 2,3 g Bisprodukt X und 0,9 g Monoprodukt IX.

---

[7] Chem. Zbl. **1942 I**, 424.

6. Einwirkung von Phenylharnstoff XI auf den Methylenbisharnstoff V: Methylenbisphenylharnstoff III.

5 g Methylenbisharnstoff V und 5 g Phenylharnstoff XI wurden in 750 ccm Wasser gelöst und hierauf mit 40 ccm konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Es schied sich alsbald eine kristalline Fällung ab, welche nach 12 Stdn. abgesaugt und aus Pyridin-Wasser umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 210,5°. Mischschmp. mit einem nach 1 dargestellten Methylenbisphenylharnstoff III: 210 bis 211°. Ausbeute an Methylenbisphenylharnstoff III: 80%, bezogen auf eingesetzten Phenylharnstoff XI.

Der bei der eben beschriebenen Umsetzung von Methylenbisharnstoff V mit Phenylharnstoff XI erhaltene Methylenphenylharnstoff III wurde in der vorhin (1) beschriebenen Weise mit 2,4-Xylenol gekrackt. Die Ausbeute an N-Oxybenzylcarbamid VIII betrug 95%.

7. Einwirkung von 2,4-Xylenol auf Methylendiurethan I: N-2-Oxy-3,5-dimethylbenzyl-urethan (VI).

2 g Methylendiurethan wurden mit 2,5 g Xylenol in 10 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, hierauf in Wasser gegossen und Wasserdampfdestilliert. Das rückbleibende Öl erstarrte kristallin und wurde mehrfach aus Methylcyclohexan umkristallisiert. Die Verbindung VI wurde in Stäbchen mit einem Schmp. von 73° erhalten.

$C_{12}H_{17}O_3N$. Ber. N 6,27. Gef. N 6,26.