

der hydrierten Naphthalinkörper angehört; das Costuslacton ist nämlich um ca. 0.02 spezifisch leichter als das ihm isomere Alantolacton.

Costuslacton, $C_{15}H_{20}O_2$: $d_{21} = 1.0895$.

Alantolacton, $C_{15}H_{20}O_2$: $d_{20} = 1.1083^1)$.

Zusammenfassung der gewonnenen Resultate.

Aus den hochsiedenden Anteilen des Costuswurzelöles lassen sich isolieren:

1. eine Säure $C_{15}H_{22}O_2$ (Costussäure),
 2. ein Lacton $C_{15}H_{20}O_2$ (Costuslacton),
 3. ein Lacton $C_{15}H_{22}O_2$ (Dihydro-costuslacton).
4. Alle diese Verbindungen stehen in genetischem Zusammenhange, da sich erstens die Costussäure in das Dihydro-costuslacton, zweitens das Costuslacton und das Dihydro-costuslacton in ein und dasselbe Tetrahydro-costuslacton überführen lassen.

Breslau, Techn. Hochschule, Anfang Juli 1914.

346. Adolf Sonn: Über die Darstellung symmetrisch substituierter Harnstoffe.

[Aus dem Chem. Institut der Universität Königsberg i. Pr.]

(Eingegangen am 1. Juli 1914.)

Nach Cazeneuve und Moreau²⁾ besteht die beste Darstellungsmethode von *symm.* Harnstoffen in der Einwirkung primärer Basen auf Kohlensäureester von Phenolen, besonders Guajacolcarbonat.

In der aromatischen Reihe hat man auch durch Erhitzen von Harnstoff selbst mit primären Aminen *symm.*-disubstituierte Carbamide dargestellt. Unter Ammoniakentwicklung entsteht z. B. aus Anilin und Harnstoff beim Erhitzen auf 150—170° der *symm.*-Diphenylharnstoff.

Es hat sich nun gezeigt, daß diese direkte Substitution des Harnstoffs sich sehr viel leichter und bequemer bewirken läßt durch Erhitzen der beiden Komponenten in Eisessig-Lösung. Dampft man 2 Mol primäres Amin mit 1 Mol Harnstoff und etwas Eisessig ein, so bleibt fast immer ein fast farbloses Öl zurück, das beim Erkalten oder in Berührung mit Wasser sofort erstarrt. Unter Abspaltung von Ammoniak ist Dialkylharnstoff in fast quantitativer Ausbeute entstanden: $2R.NH_2 + H_2N.CO.NH_2 = CO(NH.R)_2 + 2NH_3$.

¹⁾ Semmler und Tobias, unveröffentlichte Arbeit, 1913.

²⁾ C. r. 124, 1102; C. 1897, II, 113.

In dem Filtrat ist viel Ammoniak nachzuweisen. Erst wenn das Amin im Überschuß vorhanden ist, bewirkt Eisessig auch Acetylierung.

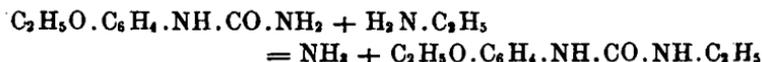
Diese Methode hat den Vorteil, daß man nicht auf die Einhaltung einer bestimmten Temperatur zu achten hat, daß ferner die Reaktion in einer Lösung sich abspielt und bei niedrigerer Temperatur; die Produkte sind reiner und die Ausbeuten oft viel besser.

Auch Monoalkyl-harnstoff wird durch Erhitzen in Eisessig in *symm.*-Dialkylharnstoff umgewandelt, z. B.



An Stelle von Harnstoff läßt sich auch Rhodanammonium verwenden; so entsteht aus Rhodanammonium beim Erhitzen mit 2 Mol Anilin in Eisessig unter starker Schwefelwasserstoff-Entwicklung der *symm.*-Diphenylharnstoff in nahezu theoretischer Ausbeute.

Wichtiger noch ist das Verfahren für die Gewinnung von symmetrischen Harnstoffen mit verschiedenen Alkylgruppen, die man gewöhnlich durch Einwirkung von *prim.*- und *sek.*-Aminen auf Isocyan säureester darstellt. Es läßt sich die unangenehme Darstellung der Alkylisocyanate umgehen. Zwar sind die gemischt-disubstituierten Carbamide nicht direkt aus den Aminen durch Erhitzen mit Harnstoff in Eisessig zu erhalten; es bildet sich dabei vielmehr ein Gemisch der beiden symmetrischen Harnstoffe. Man gewinnt sie aber leicht, wenn man auf Monoalkylharnstoff ein primäres Amin bei Gegenwart von Eisessig einwirken läßt. So entsteht z. B. Äthyl-dulcin aus *p*-Äthoxyphenyl-harnstoff (Dulcin) und Äthylamin:



und Methyl-phenyl-harnstoff aus Monomethyl-harnstoff und Anilin:



Es ist hier von Vorteil, nicht zu viel überschüssigen Eisessig anzuwenden; es wird beim Eindampfen sonst leicht das Alkyl nachträglich durch die Arylgruppe verdrängt. Man nimmt daher am besten nur soviel Eisessig, als zur Salzbildung des Amins nötig ist, und als Verdünnungsmittel Alkohol. Trotzdem entsteht oft Diarylharnstoff in geringer Menge; die Körper lassen sich aber leicht durch ihre verschiedene Löslichkeit in heißem Wasser trennen.

Bei der Darstellung von rein aliphatisch substituierten Abkömmlingen ist ein Überschuß von Eisessig noch schädlicher. Fügt man zu der alkoholischen Lösung des Amins und des Harnstoffs die zur Neutralisation berechnete Menge Eisessig und destilliert, so gehen nach einem Vorlauf von Alkohol die disubstituierten Carbamide über. Die

Reaktion verläuft allerdings lange nicht so glatt, wie in der aromatischen Reihe.

Unter Umständen reagiert nur ein Molekül desamins mit dem Harnstoff. So wurde aus Amino-azobenzol und Harnstoff das monosubstituierte Carbamid $C_6H_5.N:N.C_6H_4.NH.CO.NH_2$ in reichlicher Menge erhalten. Auch aus β -Amino-anthrachinon und Harnstoff scheint in der Hauptmenge der Mono-anthrachinonylharnstoff zu entstehen (ber. N 10.53, gef. N 10.69).

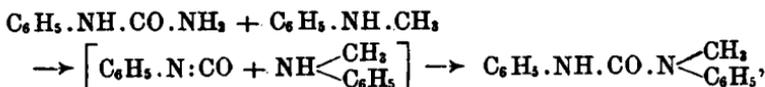
Ist die Aminogruppe zu schwach basisch, so findet keine Substitution statt, so z. B. nicht mit Glykokoll und Anthranilsäure. Auch das *o*-Nitranilin wurde bei der Reaktion unverändert wiedergewonnen, während *m*-Nitranilin, das ja bekanntlich¹⁾ viel stärker basisch ist, quantitativ den entsprechenden *symm.*-Harnstoff lieferte.

Für die Umsetzung sind ferner nur primäre Amine geeignet. Alle Versuche, mit sekundären Aminen zu tetrasubstituierten Harnstoffen zu gelangen, schlugen fehl. Damit steht auch in Einklang, daß *symm.*-Diphenylharnstoff nicht mit Anilin reagierte; beim Eindampfen mit Eisessig entstand neben unverändertem Diphenylharnstoff nur Acetanilid.

Ähnliche Verhältnisse beobachteten Fichter und Becker²⁾ bei der Bildung symmetrisch dialkylierter Harnstoffe durch Erhitzen der entsprechenden Carbamate. Beim Erhitzen von diäthyl-carbaminsaurem Diäthylammonium, $(C_2H_5)_2N.CO.O.NH_2(C_2H_5)_2$, wurde der Tetraäthylharnstoff nicht erhalten, wenigstens nicht in wägbarer Menge.

Hätte dieses Carbaminat diese Umwandlung erfahren, so wäre das ein »Beweis gegen die Annahme von Alkylisocyanat als Zwischenprodukt« gewesen.

Auch bei der direkten Substitution von Harnstoff ist die Bildung von Cyanat und Isocyan säureester als Zwischenprodukt wahrscheinlich; sie lagern ja leicht Amin an unter Bildung von substituierten Carbamiden. Dafür spricht auch, daß es gelang, aus Monophenylharnstoff und Methyl-anilin — wenn auch nur in geringer Menge — Methyl-*symm.*-diphenylharnstoff zu erhalten:



während, wie schon erwähnt, Dialkylharnstoff nicht mit primären Aminen reagierte.

¹⁾ Vergl. Thiele, A. 347, 142.

²⁾ B. 44, 3473 und 3481.

Eine große Reihe von Versuchen wurde gemacht, um zu sehen, ob auch andre Säuren diese Umlagerung und Substitution des Harnstoffs bewirken könnten.

Essigsäure (50-prozentig) ergab beim Eindampfen mit Anilin und Harnstoff auch *symm.*-Diphenyl-harnstoff. Die Ausbeute war jedoch nicht so gut.

Es wurde ferner Anilin mit Harnstoff in einer Lösung von Ameisensäure ($d = 1.22$) eingedampft. Das zurückbleibende, fast farblose Öl, das in viel Wasser löslich war, erwies sich als Formanilid; beim Einimpfen eines Krystalles erstarrte es sofort. Diphenyl-harnstoff hatte sich nicht gebildet.

Konzentrierte Salzsäure hinterläßt beim Eindampfen mit Anilin und Harnstoff nur salzsaures Anilin als Rückstand. Auch bei wiederholtem Eindunsten der beiden Komponenten in verdünnter Säure auf dem Wasserbade bildet sich der Diphenyl-harnstoff nur in ganz geringer Menge.

Beim Erhitzen von primären Aminen und Harnstoff in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Oxalsäure wurden auch keine Substitutionsprodukte gebildet; man erhielt nur die Oxalate der Basen in schönen Krystallen.

Es lag nahe, die Versuche der direkten Substitution auch auf Thioharnstoff und Guanidin auszudehnen. Es gelang hier jedoch auf keine Weise, diese Umlagerungen zu bewirken. Mit Anilin bildete sich immer nur Acetanilid.

s-Diphenyl-harnstoff, $C_6H_5.NH.CO.NH.C_6H_5$.

2 Mol Anilin werden mit 1 Mol Harnstoff in etwa der gleichen Gewichtsmenge Eisessig gelöst. Das Lösungsmittel wird dann zum größten Teil abdestilliert; es bleibt ein rotbraunes, dickflüssiges Öl zurück, das beim Übergießen mit Wasser sehr rasch zu einem festen Krystallkuchen erstarrt. Die zerkleinerte Masse wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so in theoretischer Ausbeute die schönen Nadeln des *symm.*-Diphenyl-harnstoffs vom Schmp. 235° (unkorr.).

0.0990 g Sbst.: 11.6 ccm N (20.5° , 755 mm; 33 % KOH).

$C_{13}H_{12}ON_2$ (212.11). Ber. N 13.21. Gef. N 13.39.

Der Harnstoff bildet sich auch in fast quantitativer Menge, wenn man die Lösung 1 Stunde am Rückflußkühler kocht: aus 3.1 g Anilin und 1 g Harnstoff wurden 3.7 g Diphenyl-harnstoff erhalten.

Beim Erhitzen von Anilin mit Semicarbazid-chlorhydrat und wasserfreiem Natriumacetat oder mit Urethan in Eisessig bildete sich auch *symm.*-Diphenyl-harnstoff.

Darstellung durch Erhitzen von Rhodanammonium mit
Anilin in Eisessig-Lösung.

Eine Lösung von 1.5 g Rhodanammonium und 3.7 g Anilin in 5 ccm Eisessig wird 1 Stunde am Rückflußkühler im Sieden erhalten. Die rotbraune Farbe verschwindet bald, und die Lösung wird farblos. Es entweicht viel Schwefelwasserstoff. Gießt man in Wasser, so scheidet sich ein Öl ab, das sehr rasch fest wird (4.2 g). Aus heißem Alkohol lange, farblose Nadeln, nach Schmelzpunkt und Mischprobe *symm.*-Diphenyl-harnstoff.

Di-*o*-tolyl-harnstoff, $\overset{2}{\text{CH}_3} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{1}{\text{NH}} \cdot \text{CO} \cdot \overset{1}{\text{NH}} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{2}{\text{CH}_3}$,
aus *o*-Tolylharnstoff, sowie aus *o*-Toluidin (2 Mol.) und Harnstoff durch Erhitzen in Eisessig gewonnen. Ausbeute quantitativ.

0.1415 g Sbst.: 0.3906 g CO₂, 0.0884 g H₂O.

C₁₅H₁₆ON₂ (240.14). Ber. C 74.96, H 6.71.

Gef. • 75.30, > 6.99.

symm.-Di-[4-äthoxy-phenyl]-harnstoff,

$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{1}{\text{NH}} \cdot \text{CO} \cdot \overset{1}{\text{NH}} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$.

Das Rohprodukt wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert; feine, zugespitzte Prismen vom Schmp. 225°.

0.3005 g Sbst. (Kjeldahl): 18.9 ccm ⁿ/₁₀-HCl.

C₁₇H₂₀O₂N₂ (300.17). Ber. N 9.33. Gef. N 8.81.

symm.-Di-[4-oxy-phenyl]-harnstoff,

$\overset{4}{\text{HO}} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{1}{\text{NH}} \cdot \text{CO} \cdot \overset{1}{\text{NH}} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{4}{\text{OH}}$.

Bisher nur erhalten von Struve und Radenhausen¹⁾ beim Kochen von *p*-Oxy-benzazid mit Wasser.

Die aus wäßrigem Alkohol erhaltenen kurzen, schmalen Prismen zeigen (in Übereinstimmung mit der Beobachtung von Struve und Radenhausen) keinen Schmelzpunkt; sie färben sich von ca. 230° an dunkel.

0.1318 g Sbst.: 13.3 ccm N (17°, 758 mm, 33 % KOH).

C₁₂H₁₂O₂N₂ (244.12). Ber. N 11.48. Gef. N 11.69.

Di- α -naphthyl-harnstoff, C₁₀H₇·NH·CO·NH·C₁₀H₇.

Aus 7.15 g α -Naphthylamin und 1.5 g Harnstoff wurden 7.6 g oder 97 % der Theorie erhalten. Aus sehr viel heißem Alkohol um-

¹⁾ J. pr. [2] 52, 238.

krystallisiert, stellt der Harnstoff weiße, sehr feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln dar. Sie schmelzen gegen 290°.

0.1692 g Sbst.: 13.5 ccm N (21.2°, 762 mm, 33 % KOH).

$C_{21}H_{16}ON_2$ (312.14). Ber. N 8.98. Gef. N 9.14.

symm.-Phenyl-*o*-tolyl-harnstoff, $C_6H_5.NH.CO.NH.C_6H_4.CH_3$.

Man erhält den Harnstoff sowohl durch Erhitzen von *o*-Tolylharnstoff und Anilin, als auch von Phenylharnstoff und *o*-Toluidin in Eisessiglösung. Daneben geht aber die Bildung von etwas *symm.*-Diphenylharnstoff und *symm.*-Di-*o*-tolylharnstoff einher. Und es ist schwierig, diese drei Carbamide, die nur geringe Löslichkeitsverhältnisse aufweisen, vollständig voneinander zu trennen. Bei der fraktionierten Krystallisation aus heißem Alkohol ist die größte Menge des Phenyl-*o*-tolylharnstoffes in den ersten Fraktionen enthalten; der an Menge viel geringere Rückstand löst sich immer schwieriger und besteht schließlich aus fast reinem Di-*o*-tolylharnstoff. Es läßt sich auch nicht der genaue Schmelzpunkt des *symm.*-Phenyl-*o*-tolylharnstoffes feststellen. Außer dem Schmp. 212° sind noch angegeben: 196° und 207—208°; der Schmp. 212° ist wohl der richtigere.

0.1544 g Sbst.: 0.4190 g CO₂, 0.0907 g H₂O. — 0.1212 g Sbst.: 13.5 ccm N (22°, 758 mm, 33 % KOH).

$C_{14}H_{14}ON_2$ (226.13). Ber. C 74.29, H 6.24, N 12.39.
Gef. » 74.01, » 6.57, » 12.65.

symm.-Phenyl-äthyl-harnstoff, $C_6H_5.NH.CO.NH.C_2H_5$.

Zu 2.1 g alkoholischem Äthylamin (33%) gibt man tropfenweise unter guter Kühlung Eisessig bis zur neutralen Reaktion. Nach dem Zusatz von 2 g Phenylharnstoff wird das Lösungsmittel zum großen Teil abgedampft, das zurückbleibende Öl in Wasser gegossen; es wird bald fest (0.8 g). Beim Auskochen mit viel heißem Wasser bleiben 0.3 g ungelöst; nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol zeigen sie den Schmelzpunkt des *symm.*-Diphenylharnstoffes. Das wäßrige Filtrat trübt sich bei geringer Abkühlung, und es setzen sich schöne, glänzende Blättchen ab. Sie haben den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt von 104°.

Dampft man die Komponenten mit einem großen Überschuß von Eisessig ein, so bildet sich fast nur Diphenylharnstoff. Auch bei einem großen Überschuß von Äthylamin entstand von dem *symm.*-Phenyl-äthylharnstoff keine isolierbare Menge.

symm.-Phenyl-methyl-harnstoff, $C_6H_5.NH.CO.NH.CH_3$.

Eine Lösung von 1 g Methylharnstoff und 1.3 g Anilin in Alkohol und etwas Eisessig wird eingedampft. Gießt man das zurückbleibende

Öl in Wasser, so erstarrt es sehr rasch (1.3 g). Davon krystallisieren aus heißem Alkohol 0.3 g Diphenyl-harnstoff aus. Die Mutterlauge dampft man auf dem Wasserbade ein und kocht den Rückstand mit heißem Wasser aus; es bleibt noch etwas Diphenyl-harnstoff ungelöst (0.1—0.2 g). Aus der wäßrigen Lösung krystallisiert dann der *symm.*-Phenyl-methyl-harnstoff in schönen, weißen Krystallen. Er schmilzt bei 151—152° (unkorr.). Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure färbt sich auf Zusatz von gepulvertem Kaliumbichromat violett.

Amino-azobenzol + Harnstoff.

Es wurde eine Lösung von Amino-azobenzol und Harnstoff in Eisessig zur Hälfte eingedampft, das Reaktionsprodukt durch Wasser gefällt und getrocknet. Durch Auskochen mit Alkohol erhielt ich beim Abkühlen Krystalle, die [Benzolazo-phenyl]-harnstoff, $C_6H_5N:N.C_6H_4.NH.CO.NH_2$, darstellten, wie die Synthese aus Amino-azobenzol und Cyansäure bewies.

4 g Amino-azobenzol wurden in Eisessig in der Kälte gelöst und 4 g Kaliumcyanat in wenig Wasser hinzugegeben. Es trat bald Abscheidung von Krystallen ein, die durch Zusatz von Wasser stark befördert wurde. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet (4 g). Für die Analyse wurde aus der 30-fachen Menge heißen Alkohols umkrystallisiert.

0.1006 g Sbst.: 20.0 ccm N (21°, 760 mm, 50% KOH).

$C_{13}H_{12}ON_4$. Ber. N 23.34. Gef. N 23.08.

Das aus Amino-azobenzol und Harnstoff gewonnene Produkt gab folgende Zahlen:

0.1087 g Sbst.: 22.9 ccm N (20°, 750 mm, 33% KOH).

Gef. N 23.77.

Der [Benzolazo-phenyl]-harnstoff stellt perlmutterglänzende, dünne Blättchen oder langgestreckte Prismen von orangeroter Farbe dar. Er schmilzt bei 223—224° (unkorr.) zu einer roten Flüssigkeit. In Aceton und Essigester ziemlich leicht löslich, wird er von heißem Wasser und Benzol nur sehr schwer, von Äther und Ligroin so gut wie gar nicht aufgenommen. Der Harnstoff bildet mit konzentrierter Salzsäure ein dunkelrotes, schwer lösliches Salz, das durch Wasser vollständig hydrolysiert wird. Er löst sich in konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte mit roter Farbe auf und fällt auf Zusatz von Wasser unverändert wieder aus..