

400. **H. Biltz und A. Beck: Einwirkung von Phenylisocyanat auf Methyl-harnstoff.**

(Eingegangen am 3. Juli 1925.)

Bei der Einwirkung von Phenylisocyanat auf Methyl-harnstoff war vor kurzer Zeit<sup>1)</sup> ein Methyl-phenyl-biuret erhalten worden, in dem nach der Herstellung das Phenyl endständig stehen muß; die Stellung des Methyls wurde ebenfalls als endständig angenommen, weil nach den vorliegenden Erfahrungen Isocyanate in die Amido- und nicht in die Alkamidogruppe eines Monoalkylharnstoffs eingreifen: so Methylisocyanat mit Methyl-harnstoff zu  $\omega, \omega'$ -Dimethyl-biuret, mit Phenylisocyanat und Phenyl-harnstoff zu  $\omega, \omega'$ -Diphenyl-biuret.

Dieser Schluß hat sich als trügerisch erwiesen. Frl. E. St. Gatewood<sup>2)</sup> stellte das  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret,  $C_6H_5.NH.CO.NH.CO.NH.CH_3$ , auf einwandfreie Weise her, indem sie  $N^\omega$ -Phenyl-allophansäure-äthylester,  $C_6H_5.NH.CO.NH.COOC_2H_5$ , mit Methylamin umsetzte. Es schmolz bei 133° und war von dem Jeltsch'schen Präparate sicher verschieden. Andererseits erhielt sie dieses letztere durch Methylierung von  $\omega$ -Phenyl-biuret,  $C_6H_5.NH.CO.NH.CO.NH_2$ , mit Dimethylsulfat; in reiner Form zeigte es den Schmp. 183°. Der neue Darstellungsweg für den Jeltsch'schen Stoff beweist zwar nichts für die Stellung des Methyls; aber da die  $\omega, \omega'$ -Verbindung jetzt bekannt ist, muß die isomere Verbindung, die das Phenyl ebenfalls an einem Ende besitzt, das Methyl in der Mitte tragen, also  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methyl-biuret,  $C_6H_5.NH.CO.N(CH_3).CO.NH_2$ , sein.

Bei einer experimentellen Nachprüfung der Jeltsch'schen Synthese hat Frl. Gatewood weder unter den angegebenen noch unter ähnlichen Bedingungen aus Phenylisocyanat und Methyl-harnstoff das Jeltsch'sche Phenyl-methyl-biuret erhalten können, sondern statt seiner ihr  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret bekommen. Dieser Befund regte uns zu weiteren Versuchen an, die einerseits die eben erwähnten, einander widersprechenden Ergebnisse der Synthese, andererseits die Abweichung von der obigen Reaktionsregel aufklären sollten. Dabei ergab sich, daß bei einer Umsetzungstemperatur von 120–130° Nebenprodukte auftraten, die die Aufarbeitung sehr erschwerten. Wird aber auf 80–90° erhitzt, so entsteht im Einklange mit den Erfahrungen von Frl. Gatewood  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret, Schmp. 133°. Wird schließlich Phenylisocyanat in größerem Überschusse genommen, so kristallisiert aus der auf 80–85° erhitzten Mischung beim Abkühlen zuerst das Jeltsch'sche  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methyl-biuret (183°) aus, während aus dem Filtrate in größerer Ausbeute das Isomere gewonnen werden kann. Jeltsch hatte aus seinem Rohprodukte nur das schwerer lösliche Isomere vom Schmp. 183° erhalten, das leichter lösliche aber nicht zur Abscheidung gebracht.

Dadurch ist die Umsetzung jetzt geklärt: Phenylisocyanat wirkt mit Methyl-harnstoff der obigen Regel entsprechend vorwiegend auf die nicht substituierte Amidogruppe ein und liefert das Gatewoodsche  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret; in geringerer Menge lagert es sich aber auch an die methy-

<sup>1)</sup> H. Biltz und A. Jeltsch, B. 56, 1925 [1923].

<sup>2)</sup> E. St. Gatewood, Am. Soc. 47, 407 [1925]. Frl. Gatewood war so freundlich, uns schon vor Jahresfrist von diesem Funde Mitteilung zu machen.

lierte Amidogruppe unter Bildung des Jeltschschen  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methylbiurets an.

Da die Formel des  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methylbiurets bisher nur durch Ausschluß der anderen möglichen Formel abgeleitet war, versuchten wir, sie durch Prüfung seines Verhaltens gegen salpetrige Säure zu stützen. Nach den bisherigen Erfahrungen erfolgt Nitrosierung der Alphamidgruppen der Biurete, nicht aber ihrer Amidogruppen. Im Einklange damit nimmt das Gatewoodsche  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methylbiuret ein Nitroso an  $\omega'$  auf; neben Phenyl griff salpetrige Säure nicht ein. Wurde nun das Jeltschsche  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methylbiuret der gleichen Umsetzung unterworfen, so fand keine Einwirkung statt; woraus auf Mittelstellung des Methyls zu schließen ist.

### Beschreibung der Versuche.

Umsetzung von Phenylisocyanat mit Methyl-harnstoff.

Unter sorgfältigem Ausschlusse von Wasser wurde ein Gemisch von 2 g getrocknetem Methyl-harnstoff und 20 g Phenylisocyanat in einem verschlossenen Erlenmeyer-Kolben 1 Stde. im Wasserbade auf 80–85° erhitzt. Zur Trocknung war der Methyl-harnstoff aus entwässertem Alkohol umkrystallisiert und im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure aufbewahrt worden. Beim Kühlen der klaren Lösung mit Eis schied sich bald 0.6 g  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methylbiuret als pulvriger Bodensatz ab; es wurde nach  $\frac{1}{4}$  Stde. abfiltriert und mit 100 ccm entwässertem Äther gewaschen. Aus dem Filtrate krystallisierten nach Verdünnung mit dem Waschäther 2.0–2.4 g  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methylbiuret feinkörnig aus. Durch Destillation der Mutterlauge konnten 11–12 g Phenylisocyanat wiedergewonnen werden, während 2–3 g *symm.* Diphenyl-harnstoff zurückblieben.

#### $\omega$ -Phenyl-*ms*-methylbiuret.

Das Rohprodukt war ziemlich rein. Seine völlige Reinigung gelang am besten durch Umkrystallisieren aus Wasser. Organische Lösungsmittel bewährten sich weniger gut; sie ergaben meist Produkte mit etwas niedrigerem Schmelzpunkte. Daher wohl auch die zu niedrige Schmelzpunktsangabe von Jeltsch. Aus Wasser feine, kurze Nadeln. Schmp. 183° (kurzes Thermometer).

0.1142 g Sbst.: 21.5 ccm N (17°, 750 mm, 23-proz. KOH).  
 $C_9H_{11}O_2N_3$ . Ber. N 21.8. Gef. N 21.5.

#### $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methylbiuret.

Das Rohprodukt wurde mit wenig warmem Aceton aufgenommen, die Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und gekühlt. So krystallisierte die Hauptmenge; der Rest kam bei weiterem reichlichen Zusatze von Wasser. Derbe, meist vielflächige, oft miteinander verwachsene Krystalle oder auch rechteckige Täfelchen. Schmp. 132–133° (kurzes Thermometer), kurz vorher leichtes Sintern.

0.1825 g Sbst.: 0.3757 g  $CO_2$ , 0.0981 g  $H_2O$ . — 0.1664 g Sbst.: 32.8 ccm N (21°, 738 mm, 50-proz. KOH).

$C_9H_{11}O_2N_3$ . Ber. C 55.9, H 5.7, N 21.8. Gef. C 56.1, H 6.0, N 22.1.

Wenig löslich in Wasser und Äther; reichlich in warmem Methyl- und Äthylalkohol, Aceton, Chloroform, Essigester, Benzol; kaum löslich in Petroläther. Die Löslichkeit ist im allgemeinen größer als bei dem Isomeren.

Bei dieser Einwirkung von Phenylisocyanat auf Methyl-harnstoff waren die Ausbeuten gleich, als die Erhitzungsdauer auf 8 Stdn. erhöht wurde. Wurde nur 5 Min. erhitzt, so konnte nur das Isomere vom Schmp. 133° neben Methyl-harnstoff herausgeholt werden. Ebenso entstand im Einklange mit der Gatewoodschen Beobachtung nur das gleiche Isomere, als weniger Phenylisocyanat genommen wurde. Aus 4 g Methyl-harnstoff und 10 g Phenylisocyanat entstand nach einstündigem Erhitzen auf 80—85° beim Abkühlen ein farbloser Sirup, der durch reichlichen Zusatz von wasserfreiem Äther zur Krystallisation gebracht wurde. Ausbeute 6.7 g  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret; diese Vorschrift ist zur Darstellung bequem. Der gleiche Stoff entstand, als das ebengenannte Gemisch einige Wochen bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde; doch war die Ausbeute geringer.

Einwirkung von salpetriger Säure auf die beiden Phenyl-methyl-biurete.

$\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl- $\omega'$ -nitroso-biuret.

In eine Lösung von 1 g  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret in 15 ccm Methylalkohol wurden unter Kühlung durch Eiswasser während etwa 25 Min. Stickoxyde der Zusammensetzung  $N_2O_3$  eingeleitet, wobei etwa die Hälfte Methylalkohol als Nitrit entwich. Als die Nitrosoverbindung sich auszuscheiden begann, wurde mit Wasser auf das 5-fache verdünnt und gekühlt. Ausbeute 0.7 g Nitrosoverbindung als hellgelbliche, vierseitige Prismen mit schräger Endigung, oder auch als Nadeln. Umkrystallisiert wurde aus 50 ccm Methylalkohol unter Zugabe von 100 ccm Wasser. Zers.-Pkt. 126° (kurzes Thermometer) unter lebhaftem Aufschäumen.

0.0785 g Sbst.: 17.2 ccm N (18°, 756 mm, 50-proz. KOH).

$C_9H_{10}O_3N_4$ . Ber. N 25.2. Gef. N 25.5.

Wenig löslich in Wasser, auch in warmem, Äther; löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol; kaum in Petroläther. Liebermannsche Reaktion positiv.

Das isomere  $\omega$ -Phenyl-*ms*-methyl-biuret blieb bei gleicher Behandlung unverändert; da es sich bei 0° in Methylalkohol wenig löst, wurde eine Lösung 0.5:20 angewandt.

Einwirkung von Methylisocyanat auf Phenyl-harnstoff.

Es wurde versucht, das Gatewoodsche  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret aus Phenyl-harnstoff und Methylisocyanat zu erhalten. Das gelang; gleichzeitig entstanden aber mehrere Nebenprodukte, die nicht rein herausgearbeitet und aufgeklärt werden konnten.

Bei einer großen Reihe von Versuchen wurden Mengen von 1, 2 oder 4 g Phenyl-harnstoff mit je 10 g Methylisocyanat im Einschmelzröhrchen mittels des Wasserbades während 1—2 Tagen auf 50° oder während 2 Stdn. auf 90—95° erhitzt oder auch mehrere Wochen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Aus den dabei erhaltenen Lösungen wurde das Methylisocyanat abdestilliert, und der Rückstand durch Abrauchen mit Äther von seinen Resten befreit. Dann wurde mit wenig Aceton aufgenommen und durch Wasserzugabe zur Krystallisation gebracht. Es entstanden Krystallfraktionen, die bei etwa 133° schmolzen und mit dem erwähnten  $\omega$ -Phenyl- $\omega'$ -methyl-biuret identisch waren; und weiterhin höher schmelzende Fraktionen mit Schmelzpunkten von etwa 190°, 205—215°, 235°. Möglicherweise liegt *ms*-Phenyl-biuret (Schmp. 192°),  $\omega$ ,  $\omega'$ -Diphenyl-biuret (Schmp. 210°), Diphenyl-harnstoff (Schmp. 235°) vor. Die Ausbeuten waren mäßig.

Diese Erfahrungen zeigen, daß der Umsetzungsverlauf kompliziert ist. Schon bei einer verhältnismäßig niedrigen, unterhalb des Schmelzpunktes von Phenyl-harnstoff liegenden Temperatur erleidet dieser in Gegenwart von Methylisocyanat Spaltungen; und es folgen Umsetzungen dieser Spaltstücke mit den vorhandenen Stoffen, wie entsprechende Spaltungen von Davis und Underwood<sup>3)</sup> untersucht sind.

Im Anschlusse wurde in der oben beschriebenen Weise Phenylisocyanat auf Äthyl-harnstoff zur Einwirkung gebracht. Das Umsetzungsprodukt war in organischen Lösungsmitteln sehr löslich, in Wasser wenig löslich und konnte nicht krystallinisch erhalten werden. Auch hier zeigte sich die Neigung zu Spaltungen und Nebenreaktionen.

Breslau, Chemisches Institut der Universität.

#### 401. **Heinrich Biltz und Ernst Peukert: 3-Äthyl-harnsäure und 3-Äthyl-xanthin.**

(Eingegangen am 24. Juli 1925.)

Bei Untersuchung der 3-Methyl-harnsäure hatte sich ergeben, daß von ihr nach sonst bewährten Methoden nur auffallend wenig nahestehende Abkömmlinge zu gewinnen waren; weder das Glykol, noch die Glykol-dialkyläther noch 5(4)-Alkoxy-isoharnsäure-Verbindungen. Erhalten wurde nur die 3-Methyl-5(4)-chlor-isoharnsäure und die 3-Methyl-harnsäureglykol-halbäther<sup>1)</sup>. Um festzustellen, ob das mit der Stellung des Alkyls in 3 zusammenhängt, haben wir jetzt die homologe 3-Äthyl-harnsäure bereitet und in gleicher Weise geprüft.

3-Äthyl-harnsäure ist zuerst von Biilmann und Bjerrum<sup>2)</sup> hergestellt worden, einmal durch Äthylieren von Harnsäure und dann synthetisch nach Behrend. In beiden Fällen war die Ausbeute gering, so daß es aussichtslos erschien, die für unsere Zwecke erforderliche Menge in gleicher Weise zu gewinnen. Nach den ausgezeichneten Erfahrungen, die wir mit Traubes Synthese gemacht hatten<sup>3)</sup>, haben wir nun die 3-Äthyl-harnsäure auf diesem Wege bereitet.

Eine eingehende Prüfung lehrte, daß von 3-Äthyl-harnsäure nur die gleichen Verbindungstypen abzuleiten waren wie von der 3-Methyl-harnsäure; die gewonnenen Halbäther und die Chlorisoverbindung ähneln den entsprechenden Verbindungen der 3-Methyl-harnsäure weitgehend. Mit Diazo-methan wurde die bereits bekannte 3-Äthyl-1.7.9-trimethyl-harnsäure erhalten.

Nach bekannten Methoden wurde 3-Äthyl-harnsäure in 3-Äthyl-8-chlor-xanthin, und dieses in 3-Äthyl-xanthin und in 3-Äthyl-8-thioharnsäure übergeführt. Mit Dimethylsulfat wurde 3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-chlor-xanthin und daraus 3-Äthyl-1.7-dimethyl-xanthin und 3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-thio-harnsäure erhalten. 3-Äthyl-chlor-

<sup>3)</sup> T. L. Davis, H. W. Underwood, Am. Soc. **44**, 2595 [1922].

<sup>1)</sup> H. Biltz, M. Heyn, A. **413**, 115 [1916]; B. **52**, 771—773 [1919].

<sup>2)</sup> E. Biilmann, J. Bjerrum, B. **50**, 844 [1917].

<sup>3)</sup> H. Biltz, M. Heyn, B. **52**, 768 [1919].