

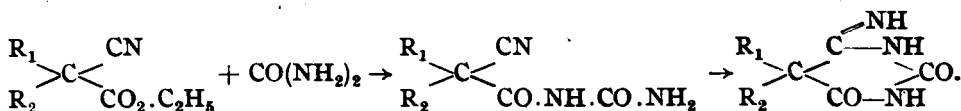
295. Hakon Lund: Kondensationen von Cyan-essigestern mit Harnstoff mittels Magnesiummethylats.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Aarhus, Dänemark.]

(Eingegangen am 3. Juni 1936.)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit ist mitgeteilt worden, daß Magnesiummethylat in methylalkoholischer Lösung imstande ist, die Kondensation von Malonestern und Harnstoff zu Barbitursäuren herbeizuführen¹⁾. Es soll nun über ähnliche Versuche mit Cyan-essigestern berichtet werden.

Es ist bekannt, daß sich Cyan-essigester mit Harnstoff bei Gegenwart von Natriumalkoholat kondensieren lassen. Bei niedriger Temperatur entstehen hauptsächlich Cyanacetyl-harnstoffe, bei höherer Temperatur Barbitursäure-4-imide:



Diese Imide können zu den entsprechenden Barbitursäuren hydrolysiert werden; die Reaktion erlangt dadurch Bedeutung für die Darstellung einiger Barbitursäuren.

Nach den Erfahrungen mit Malonestern war zu erwarten, daß die Kondensation bei Anwendung von Magnesiummethylat ähnlich verlaufen würde. Dies ist aber nur teilweise der Fall gewesen. Die Magnesium-Methode kommt hier kaum als vorteilhafte Darstellungsweise in Frage, weil es nur selten gelingt, die Bildung beträchtlicher Mengen von Nebenprodukten zu vermeiden.

Magnesiummethylat ist anscheinend bei der zweiten Stufe der Reaktion ein wesentlich schwächerer Katalysator als Natriumalkoholat. Der zuerst entstandene Cyanacetyl-harnstoff wird deshalb nicht vollständig in die cyclische Verbindung umgewandelt, sondern zum Teil gespalten, wobei das entsprechende Cyan-acetamid entsteht. Als Ergebnis der Kondensation erhält man ein Gemisch von Imid, Acetyl-harnstoff und Acetamid, und nur in Ausnahmefällen ist die Ausbeute an Barbitur-imid befriedigend. Das normale Zwischenprodukt, Cyanacetyl-harnstoff, wird mitunter das Hauptprodukt, und der Ringschluß bleibt aus. Doch kann dies auch, wie ich mich überzeugt habe, bei der Anwendung von Natrium vorkommen.

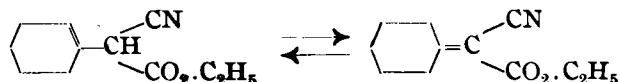
Das Ausbleiben der Ringbildung muß auf einer Reaktionsträgheit der Nitrilgruppe beruhen. Es ist bekannt, daß „tertiäre“ Acetonitrile schwer hydrolysierbar sind, am schwersten Nitrile der Grundform $>\text{C} \equiv \text{CR} \cdot \text{CN}^2)$. Im Einklang damit ist der Widerstand gegen Ringschließung bei derartig gebauten Cyanacetyl-harnstoffen am größten. Alkyliden-cyan-essigester liefern ausschließlich die entsprechenden Cyanacetyl-harnstoffe, gleichgültig, ob Magnesium oder Natrium zur Kondensation verwendet worden ist.

¹⁾ H. Lund, Kong. Danske Vidensk. Selskabs mat.-fysiske, bzw. biol. Medd. **13**, 13 [1935].

²⁾ vergl. B. **28**, 2782 [1895]; A. **296**, 253; Atti R. Accad. Scienze Torino **36**, 1 (C 1901 I, 821).

Die Untersuchung einer Alkyliden-Verbindung wurde dadurch veranlaßt, daß der sogenannte Cyclohexenyl-cyan-essigester sich nicht in das entsprechende Barbitursäure-imid überführen ließ. Es wurde zwar ein Körper in vorzüglicher Ausbeute gewonnen, der die richtige Zusammensetzung besaß, der aber trotz vieler Versuche nicht zur Barbitursäure hydrolysiert werden konnte. Er löste sich überhaupt nicht in Säuren, im Gegensatz zu allen bekannten Barbitursäure-imiden, die ausgesprochen amphoter sind. Da nun die bisher bekannten Mono-alkyl-cyanacetyl-harnstoffe ziemlich leicht in Barbitur-imide übergingen, lag es nahe anzunehmen, daß der neue Körper keine Cyclohexenyl-, sondern eine Cyclohexyliden-Verbindung darstellte. Zum Vergleich wurde dann ein Alkyliden-cyan-essigester, dessen Konstitution unzweifelhaft ist, der Benzal-cyan-essigester, untersucht. Das Kondensationsprodukt zeigte die größte Ähnlichkeit mit der obengenannten Verbindung, die deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit die Struktur (C₆H₁₀): C(CN).CO.NH.CO.NH₂ besitzt.

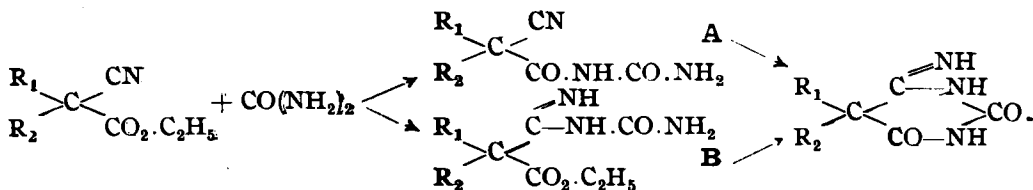
Der sog. Cyclohexenyl-cyan-essigester ist ein Beispiel der Drei-kohlenstoff-Tautomerie³⁾:



Es ist somit nicht besonders auffallend, daß ein Derivat letzterer Formel bei der Harnstoff-Kondensation entsteht. Eigentümlich ist dagegen die Unmöglichkeit der Ringschließung: Kondensiert man Benzal-malonester mit Harnstoff bei Gegenwart von Magnesiummethylat, so entsteht in guter Ausbeute Benzal-barbitursäure. Hier ist also keine „sterische Hinderung“ wahrzunehmen.

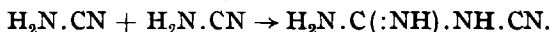
Von den disubstituierten Cyan-essigestern ist die Äthyl-cyclohexenyl-Verbindung am besten untersucht worden. Es entsteht bei der Kondensation ein Gemisch von Äthyl-cyclohexenyl-barbitursäure-imid, -cyanacetyl-harnstoff und -cyan-acetamid. Überraschenderweise war es nicht möglich, das Mengenverhältnis zwischen der ersten und der Summe der zwei anderen Verbindungen wesentlich zu ändern, obwohl Reaktions-Zeit und -Temperatur weitgehend variiert wurden. [Äthyl-cyclohexenyl-cyan-acetyl]-harnstoff ging beim Erhitzen mit Magnesiummethylat in methylalkoholischer Lösung nur sehr langsam und unvollständig in Barbitur-imid über.

Diese Tatsachen können am besten erklärt werden, wenn man annimmt, daß die Reaktion zwischen dem Ester und dem Harnstoff nach 2 Richtungen verlaufen kann:



³⁾ Zur Chemie dieses Körpers, s. Journ. Chem. Soc. London **93**, 1956 [1908]; **121**, 2734 [1921]; **1929**, 2139.

Daß diese Möglichkeit besteht, ist einleuchtend, wenn man daran denkt, daß Malon-dinitrile mit Harnstoff zu Barbitursäure-di-imiden kondensiert werden können. Erinnert sei auch an die leichte Bildung von Dicyan-diamid aus Cyanamid, eine ganz analoge Reaktion:



Es wird nun angenommen, daß die Ringschließung bei Verbindung B unter Abspaltung von Alkohol leicht erfolgt, während sie bei Verbindung A durch „sterische Hinderung“ erschwert ist. Daß das Zwischenprodukt B nicht als solches auftritt, kann auf schnellem Ringschluß beruhen; man hat ja auch kein Zwischenprodukt bei der Malonester-Kondensation beobachtet, obgleich man auch da ein solches annehmen muß. Nach dieser Auffassung wird das Ergebnis der Kondensation von den Bildungsgeschwindigkeiten von A und B abhängen, und es wird verständlich, daß das Verhältnis der entstandenen Mengen von Imid und Cyanacetyl-harnstoff ziemlich konstant bleibt.

Ich danke Frä. Dipl.-Ing. Ingrid Beck für ihre Hilfe bei den Versuchen und dem Carlsberg-Fond für eine Unterstützung.

Beschreibung der Versuche.

Das Verfahren war gewöhnlich wie früher beschrieben: Etwas mehr als 1 Atom Magnesium je Mol. Cyan-essigester wurde in Methanol gelöst, Harnstoff und Ester zugegeben und das Gemisch bei 65—70° aufbewahrt. Gewöhnlich entstand während der Reaktion kein Niederschlag; man konnte deshalb nicht wie bei den Malonester-Kondensationen das Fortschreiten der Reaktion beobachten. Nach passender Zeit wurde die alkohol. Lösung eingengt und überschüssige Salzsäure zugegeben. Nach Filtrieren und Abkühlung wurde mit Ammoniak neutralisiert.

Sollten alle Reaktionsprodukte isoliert werden, so verfuhr man in folgender Weise:

Das Barbitursäure-4-imid ist in Salzsäure löslich, die anderen nicht oder nur in geringem Maß, so daß die saure Lösung nach dem Filtrieren und Ausschütteln mit Äther nur das Imid enthielt. Der Niederschlag wurde mit Äther gewaschen, die beiden Äther-Lösungen vereinigt und mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Dabei ging der Cyanacetyl-harnstoff in die wäbr., das Cyan-acetamid und unveränderter Cyan-essigester in die äther. Lösung. Dieser konnte gewöhnlich mit Wasserdampf abgetrieben werden, das Amid blieb allein zurück.

Die Hydrolyse der Barbitur-4-imide gelang unschwer beim Kochen mit verdünnter Salzsäure und lieferte die entsprechenden Barbitursäuren in beinahe quantitativer Ausbeute. Da die Imide gewöhnlich keine definierten Schmelzpunkte haben, wurden sie zur Identifizierung in die entsprechenden Barbitursäuren übergeführt.

1) Cyan-essigester.

In einer Reihe von Versuchen wurden 3 g Magnesium in 60 ccm Methanol gelöst, 8 g Harnstoff und 11.3 g Cyan-essigester (0.1 Mol) zugegeben und das Gemisch bei 65° gehalten.

Reaktionszeit	Ausbeute an	
	Cyanacetyl-harnstoff	Barbitursäure-imid
15 Min.	7.0 g	0
30 „	6.0 g	0
7 Stdn.	0	6.8 g
24 „	0	10.8 g

Theoretische Ausbeute 12.7 g.

2) Isopropyl-cyan-essigester.

Nach 24 Stdn. bei 65° wurden aus 0.1 Mol Ester 13.3 g Isopropyl-barbitursäure-4-imid gewonnen. Bei $\frac{1}{4}$ -stdg. Kochen konnte es in quantitativer Ausbeute mit verd. Salzsäure zu Isopropyl-barbitursäure, Schmp. 216°, hydrolysiert werden.

0.1201 g Sbst.: 0.0716 g H₂O, 0.2183 g CO₂. — 4.034 mg Sbst.: 1.440 ccm n_{D}^{20} -HCl (Mikro-Kjeldahl).

C₇H₁₁O₂N₃. Ber. C 49.6, H 6.49, N 24.8.
Gef. „ 49.4, „ 6.62, „ 24.9.

3) Äthyl-cyan-essigester.

Die Ausbeute an Äthyl-barbitursäure-4-imid war nach 24 Stdn. bei 65° 50%.

3.310 mg Sbst.: 1.295 ccm n_{D}^{20} -HCl (Mikro-Kjeldahl).

C₄H₉O₂N₃. Ber. N 27.1. Gef. N 27.3.

4) Cyclohexenyl-cyan-essigester (Cyclohexyliden-cyan-essigester).

Nach 24 sowie nach 48 Stdn. bei 65° ergab 0.1 Mol Ester (20.3 g) 20 g eines Körpers, der in Säuren unlöslich und darin nicht hydrolysierbar war; Schmp. 274—275° (unt. Zers.). Er löste sich in verd. Natronlauge und konnte mit Säuren oder Ammoniumchlorid wieder ausgefällt werden.

0.1492 g Sbst.: 0.0840 g H₂O, 0.3140 g CO₂. — 4.800 mg Sbst.: 1.399 ccm n_{D}^{20} -HCl.

C₁₀H₁₅O₂N₃. Ber. C 57.9, H 6.28, N 20.4.
Gef. „ 57.4, „ 6.28, „ 20.4.

Derselbe Körper entstand bei der Kondensation mit Natriumalkoholat. Es handelte sich aller Wahrscheinlichkeit nach um [Cyclohexyliden-cyanacetyl]-harnstoff.

5) Benzal-cyan-essigester.

Bei der Darstellung dieser Verbindung wurden einige Beobachtungen gemacht, die nicht unerwähnt bleiben sollen.

In der Literatur sind 2 Benzal-cyan-essigester beschrieben worden, ein krystallinischer und ein flüssiger. Letzterer wurde von Bertini⁴⁾ aus Benzaldehyd und Cyanessigester durch Kondensation mit Piperidin dargestellt, während Natriumalkoholat den festen Ester liefert. Ich habe die Kondensation mit Piperidin — und auch mit Diäthylamin — wiederholt durchgeführt und jedesmal sofort und in vorzüglicher Ausbeute die krystallinische Modifikation bekommen. Die Existenz der flüssigen scheint mir deshalb zweifelhaft zu sein.

⁴⁾ Gazz. chim. Ital. 31 I, 267 [1901].

Die Kondensation von Benzal-cyan-essigester verlief ganz wie die der obengenannten Cyclohexylden-Verbindung. Nach Ansäuern mit Salzsäure schied sich das Produkt krystallinisch aus. Es konnte aus Alkohol umkrystallisiert werden und schmolz unt. Zers. bei 220°. Es löste sich in verd. Natronlauge und wurde mit Säuren oder Ammoniumchlorid gefällt. Beim Kochen mit Salzsäure entstand keine Benzal-barbitursäure.

4.319, 5.194 mg Sbst.: 1.212, 1.446 ccm n_{20}^D -HCl.

$C_{11}H_9O_3N_3$. Ber. N 19.54. Gef. N 19.64, 19.49.

Der Körper war [Benzal-cyan-acetyl]-harnstoff.

Benzal-malonester, in der üblichen Weise mit Harnstoff mittels Magnesium-methylats kondensiert, lieferte 75% d. Th. an Benzal-barbitursäure, identisch mit der aus Benzaldehyd und Barbitursäure gewonnenen.

6) Diallyl-cyan-essigester.

Nach 48 Stdn. bei 65—70° wurden aus 0.1 Mol Ester 13 g Diallyl-barbitursäure-4-imid (63% d. Th.) gewonnen. Es zersetzte sich bei 280—284°. Mit verd. Salzsäure kurze Zeit gekocht, lieferte 1.00 g 0.97 g Diallyl-barbitursäure.

3.464 mg Sbst.: 0.999 ccm n_{20}^D -HCl.

$C_{10}H_{13}O_2N_3$. Ber. N 20.3. Gef. N 20.2.

7) Dibenzyl-cyan-essigester.

Nach 60 Stdn. bei 65° wurden aus 0.1 Mol Ester (29.3 g) nur 2 g Imid, aber 24 g [Dibenzyl-cyan-acetyl]-harnstoff gewonnen. Schmp. nach Umkrystallisieren aus Alkohol 188°. Conrad⁵⁾ gibt 187° an.

8) Äthyl-cyclohexenyl-cyan-essigester.

Äthyl-cyclohexenyl-cyan-essigester wurde aus Cyclohexenyl-cyan-essigester beim Äthylieren mit Natriumäthylat und Äthylbromid dargestellt. Die Ausbeute war nicht besonders gut; man erhielt immer ein Gemisch von ziemlich vielen Produkten. Dies beruht darauf, daß der Cyclohexenyl-cyan-essigester von Natriumalkoholat teilweise gespalten wird und dadurch die Bildung von verschiedenen äthylierten Verbindungen ermöglicht. Die Siedepunkte des Cyclohexenyl- und des Äthyl-cyclohexenyl-cyan-essigesters liegen ziemlich nahe beieinander, eine Trennung durch Destillation muß deshalb sorgfältig ausgeführt werden. Für die reinsten Präparate wurden die folgenden Konstanten gefunden:

	Sdp. ₁₃	n_{20}^D	n_D^{25}
$C_6H_9 \cdot CH(CN) \cdot CO_2 \cdot C_2H_5$	156°	1.0522	1.4958
$C_6H_9 \cdot C(C_2H_5)(CN) \cdot CO_2 \cdot C_2H_5$. . .	150—51	1.0098	1.4719

Die einfachste Reinheitsprüfung ist eine Bestimmung der Refraktion, nachdem man sich bei der Destillation überzeugt hat, daß Cyclohexanon, Cyan-essigester und äthylierte Cyan-essigester abwesend sind.

Mit Äthyl-cyclohexenyl-cyan-essigester wurde eine Reihe von Versuchen unter wechselnden Versuchsbedingungen ausgeführt. Einige Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle. Es wurde überall 0.1 Mol verwendet.

⁵⁾ A. 340, 343 [1905].

Temperatur	Zeit	Imid	Acetyl- harnstoff	Amid	Ann.
55°	90 Stdn.	8.9 g	8 g		
60	24	5	5		
60	45	7	6		
60	90	9.8	4		
65	48	8	8	2 g	8 g Harnst.
65	48	9.5	6	2	12 g „
65	65	10.5	5	4	10 g „
65	45	8	7	2	5 g Mg
90	20	7	2	5	
100	4	5	0	7	
100	12	5	0	7	

Äthyl-cyclohexenyl-barbitursäure-4-imid verkohlt bei etwa 265°. Es konnte leicht zur entsprechenden Barbitursäure hydrolysiert werden. Ausbeute 90%.

0.0937 g Imid: 0.0629 g H₂O, 0.2095 g CO₂. — 3.853 mg Imid: 0.984 ccm n₂₀-HCl.

C₁₂H₁₇O₂N₃. Ber. C 61.3, H 7.23, N 17.87.

Gef. „ 61.0, „ 7.46, „ 17.88.

[Äthyl-cyclohexenyl-cyan-acetyl]-harnstoff, Schmp. 161°.

0.1216 g Sbst.: 0.0813 g H₂O, 0.2735 g CO₂. — 3.632 mg Sbst.: 0.935 ccm n₂₀-HCl.

C₁₂H₁₇O₂N₃. Ber. C 61.3, H 7.23, N 17.87.

Gef. „ 61.3, „ 7.41, „ 18.02.

Äthyl-cyclohexenyl-cyan-acetamid, Schmp. nach Umkrystallisieren aus Ligroin 103°.

5.236 mg Sbst.: 1.087 ccm n₂₀-HCl.

C₁₁H₁₆ON₂. Ber. N 14.6. Gef. N 14.5.

Ringschluß des [Äthyl-cyclohexenyl-cyan-acetyl]-harnstoffes.

12 g wurden in einer Lösung von 3 g Magnesium in 50 ccm Methanol gelöst und 24 Stdn. bei 70° gehalten. Es wurde 1 g Äthyl-cyclohexenyl-barbitursäure-4-imid gewonnen. Gleichzeitig entstanden ungefähr 2 g Amid, während die Hauptmenge aus unverändertem Acetyl-harnstoff bestand.

Kondensationen mit Guanidin.

9) Cyclohexenyl-cyanessigester.

Dieser Ester kondensierte sich in methylalkohol. Lösung ohne Kondensationsmittel schnell und quantitativ mit Guanidin unter Bildung von [Cyclohexyliden-cyan-acetyl]-guanidin. Die Verbindung löste sich nicht in Natronlauge. Mit verd. Salzsäure entstand ein in Wasser lösliches Hydrochlorid, das in Salzsäure nur mäßig löslich war.

0.1044 g Sbst.: 0.0641 g H₂O, 0.2201 g CO₂. — 4.414 mg Sbst.: 1.721 ccm n₂₀-HCl.

C₁₀H₁₄ON₄. Ber. C 58.2, H 6.80, N 27.3.

Gef. „ 57.5, „ 6.82, „ 27.2.

10) Äthyl-cyclohexenyl-cyan-essigester.

Dieser Ester kondensierte sich in Methanol nach 20 Stdn. mit Guanidin quantitativ unter Bildung von Äthyl-cyclohexenyl-cyan-acetylguanidin. Schmp. 256—258° (unt. Zers.).

0.0708 g Sbst.: 0.0512 g H₂O, 0.1593 g CO₂. — 3.920 mg Sbst.: 1.335 ccm n_D²⁰-HCl.

C₁₂H₁₈ON₄. Ber. C 61.5, H 7.76, N 23.9.

Gef. „ 61.4, „ 8.08, „ 23.8.

Mit Magnesiummethylat als Kondensationsmittel entstand das isomere Barbitursäure-diimid.

Aarhus, 1. Juni 1936.

296. Karl Freudenberg: Die Cellulose im Rahmen der hochpolymeren Stoffe.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 4. Juni 1936.)

Die soeben abgeschlossene Auseinandersetzung der Hrn. K. H. Meyer und H. Staudinger gewinnt ein allgemeineres Interesse wegen der Gedankengänge, die zur Aufstellung der Cellulose-Formel geführt haben. Gewisse Einzelfragen sind durch jene Erörterung in den Vordergrund gestellt worden¹⁾, und der Fernerstehende könnte den Eindruck gewinnen, als handle es sich hierbei um das Cellulose-Problem in seiner Gesamtheit. Daher möchte ich bezüglich der Cellulose einige Ergänzungen machen²⁾.

Die Frage nach der molekularen Struktur der Cellulose zerfällt in 2 Teile: 1) Ist die Cellulose hochmolekular, d. h. sind die Glucose-Einheiten durch Hauptvalenz-Bindungen zu großen Molekülen verknüpft? 2) Wie sind sie verknüpft?

Durch die Bejahung der ersten Frage wird die Cellulose in die Reihe der hochpolymeren Stoffe eingereiht; die Cellulose-Chemie nimmt daher an Fragen des gesamten Gebietes der Hochpolymeren teil, z. B. an der Frage nach der Gültigkeit der von H. Staudinger entwickelten Vorstellungen über die Viscosität. Die zweite, weitergehende Frage schließt die erste in sich ein. Mit einer Untersuchung der zweiten Frage ergibt sich daher von selbst die Antwort auf die erste.

Zu 1) Zunächst sei auf eine Verschiebung des Begriffs der Polymerisation hingewiesen, die sich in den letzten 10 Jahren dadurch vollzogen hat, daß zwei zunächst unterschiedene Vorstellungsgebiete zu einem vereinigt worden sind. Unter Polymerisation und Depolymerisation hat man ursprünglich den wechselseitigen Übergang z. B. von Formaldehyd in Polyoxymethylen oder von Isopren in Kautschuk verstanden. Hierbei sollte keine andere Molekülart beteiligt sein. Über diese Vorgänge (im folgenden 1. Gruppe genannt) hat man bis zu H. Staudingers Eingreifen gar keine oder sehr unklare Vorstellungen gehabt.

¹⁾ z. B. die Frage, ob die Ketten-Moleküle, über die sich beide Seiten einig sind, in Lösung assoziiert sind oder nicht.

²⁾ Für die Zitate verweise ich auf meine Darstellung in „Tannin, Cellulose, Lignin“, Berlin 1933, sowie Chem.-Ztg. 50 506 [1935] und B. 68, 2070 [1935].