

Mengen Essigsäure-anhydrid erstarrte die Masse unter Selbsterwärmung zu einem Brei, der nach Absaugen und Abpressen auf Ton wiederholt aus Eisessig umkrystallisiert wurde. Der 4,6-Di-acetamino-resorcin-di-oxäthyl-äther (XXVII) bildet weisse Krystallblättchen vom Smp. 205—207°.

4,412 mg Subst. gaben 8,670 mg CO₂ und 2,620 mg H₂O

4,796 mg Subst. gaben 0,388 cm³ N₂ (25°, 736 mm)

C₁₄H₂₀O₆N₂ Ber. C 53,82 H 6,31 N 8,97%

Gef. „ 53,59 „ 6,63 „ 8,97%

Di-acetylderivat des 4,6-Dinitro-1,3-di-anilino-benzols.

Die Acetylierung gelingt nur mit Essigsäure-anhydrid und geschmolzenem Zinkchlorid einigermaßen glatt.

3 g Dinitro-di-anilino-benzol¹⁾ werden in 40 cm³ frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbad gelöst und mit 3—5 g geschmolzenem Zinkchlorid versetzt. Nach einstündigem Kochen auf dem *Babo*-Trichter giesst man in Wasser und verreibt das dunkle Öl, bis es in eine krümelige Masse übergeht. Das abgeseugte braune Produkt wird in viel 70-proz. Alkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht und das Filtrat mit heissem Wasser ausgespritzt. Nach mehrfacher Wiederholung dieser Reinigung erhält man feine gelbliche Nadelchen vom Smp. 232—233°.

4,314 mg Subst. gaben 9,670 mg CO₂ und 1,610 mg H₂O

3,099 mg Subst. gaben 0,351 cm³ N₂ (20°, 732 mm)

C₂₂H₁₈O₆N₄ Ber. C 60,80 H 4,18 N 12,91%

Gef. „ 61,13 „ 4,17 „ 12,71%

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

125. Über die Einwirkung von Wasser auf aromatische Isocyan säure-ester

von C. Naegeli, A. Tyabji, L. Conrad und F. Litwan.

(17. VIII. 38.)

Wir haben in einer früheren Arbeit²⁾ darauf hingewiesen, dass beim Umsatz aromatischer Isocyan säure-ester mit Wasser neben den üblicherweise erwarteten Diarylharnstoffen ein anderes Produkt stark in den Vordergrund treten könne, nämlich das Arylamin, und zwar dann, wenn man von Nitro-phenylisocyanaten ausgehe und überdies unter bestimmten Reaktionsbedingungen arbeite, nämlich im homogenen System.

Wir konnten zeigen, dass im heterogenen System Wasser-Isocyanat aus dem Phenylisocyanat, dem 3- und 4-Nitro- und dem 3,5-Dinitro-phenylisocyanat, beim hierbei erforderlichen stundenlangen Verkothen oder tagelangen Stehen mit Wasser, haupt-

¹⁾ Dargestellt nach *Nietzki* und *Schedler*, B. **30**, 1668 (1887), durch vierstündiges Erwärmen von Dinitro-dichlor-benzol mit überschüssigem Anilin auf dem Wasserbad.

²⁾ Helv. **16**, 349 (1933).

sächlich Harnstoff-Derivate sich bilden, dass der Umsatz des Phenylisocyanats im homogenen System, in wasserhaltigem Aceton oder feuchtem Äther, noch praktisch quantitativ Diphenylharnstoff liefert, dass aber jener des 3-Nitro-phenylisocyanats, je nach den Bedingungen, schon bis zu 50%, der des 3,5-Dinitro-phenylisocyanats sogar 100% Nitranilin entstehen lässt. Es gelang also, und zwar sowohl in 1—25% Wasser enthaltendem Aceton wie in feuchtem (ca. 2% Wasser enthaltendem) Äther, jenes im heterogenen System mit Wasser fast ausschliesslich Diarylharnstoff liefernde 3,5-Dinitro-phenylisocyanat praktisch quantitativ, und zwar bei Zimmertemperatur, in wenigen Minuten, in das 3,5-Dinitranilin zu verwandeln, und auch die Ausbeute an 3-Nitranilin konnte von etwa 8% auf über 50% gebracht werden.

Wir haben versprochen, die Erscheinung etwas genauer zu verfolgen und berichten in der vorliegenden Arbeit über einen Teil dieser auf breiterer Basis ausgeführten Experimente sowie über die Folgerungen bezüglich des Einflusses von Art, Zahl und Stellung der Substituenten im aromatischen Ring auf die beim Umsatz mit Wasser sich abspielende Reaktion. Als Substituenten des Benzolringes haben wir vorläufig Methoxyl, Methyl und die Nitrogruppe berücksichtigt.

Die Versuche bestätigen, um dieses präparativ interessierende Ergebnis vorwegzunehmen, die Möglichkeit, aus elektrophil (durch Elektronen-Acceptoren, wie Nitrogruppen, Halogenatome, Acylgruppen usw.) substituierten aromatischen Säuren dadurch auf bequemem Wege zu den entsprechenden Aminen zu gelangen, dass man nach deren Überführung in die Chloride und (mit Natriumazid in wässrigem Aceton, Dioxan, Dioxan-Methanol) in die Azide, diese letzteren durch Erhitzen in Toluol (Xylol) in die Isocyanate verwandelt, das Lösungsmittel vertreibt und die Isocyanate in feuchtem Äther oder 1% Wasser enthaltendem Aceton (also bei Abwesenheit von Säuren oder Basen) aufnimmt. Der Umsatz mit Wasser (bei Zimmertemperatur) erfordert nur beim 3-Nitrophenylisocyanat ca. 1 Stunde¹⁾, ist bei den übrigen Isocyanaten aber schon nach wenigen Minuten zu Ende. Das Harnstoff-Derivat wird gegebenenfalls abfiltriert und das Amin durch Eindunsten des Lösungsmittels isoliert; die kleinen, in Äther gelösten Mengen der Harnstoff-Derivate können beim Umkrystallisieren abgetrennt werden²⁾.

Versuche.

Über die Gewinnung der Ausgangsmaterialien berichten wir in der nachfolgenden Arbeit. Die in der Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse unserer Experimente lehren uns, kurz gesagt, folgendes (die eingeklammerten Zahlen entsprechen jenen der Versuchsreihen)³⁾:

1) Vgl. Fussnote 4 zur Tabelle.

2) Vgl. z. B. die Fussnote 8 zur Tabelle.

3) Im folgenden kurz mit V. bezeichnet.

Anmerkungen zur Tabelle 1: ¹⁾ 0,50 g Phenylisocyanat, entsprechend 0,69 g Nitro-phenylisocyanat (0,81 g Nitro-benzazid), 0,88 g Dinitro-phenylisocyanat (1,0 g Dinitro-benzazid), 0,56 g Tolylisocyanat, 0,63 g Methoxy-phenylisocyanat. — ²⁾ Ä = Äther; Ac = Aceton; B = Benzol; T = Toluol. — ^{3a)} Die Ausbeuten schwanken je nach den Versuchsbedingungen (Menge und Temperatur des Wassers, Stärke des Turbinierens) von 50—70% 4,4'-Dinitro-carbanilid bzw. von 70—90% 3,5,3',5'-Tetranitro-carbanilid. Beim Verkochen von 0,7 g 4-Nitrocarbanil mit nur 8 cm³ Wasser entstanden sogar 87% H und 7% A. — ^{3b)} Dasselbe Ergebnis beim Verkochen des Azids mit Wasser. — ⁴⁾ Nach 5 Minuten beginnt die Abscheidung des Harnstoffs in Form schöner Nadeln; Gas-Entwicklung in etwa 1 Stunde zu Ende. — ⁵⁾ Der Äther wurde nach 5 Minuten abgedampft; Smp. des Rohproduktes 145°. — ⁶⁾ Die Harnstoff-Abscheidung beginnt nach ½ Stunde. — ⁷⁾ Dasselbe Ergebnis, wenn mit feuchtem Äther 8 Stunden verkocht wurde. ⁸⁾ 50 cm³ Äther; keine Fällung; Harnstoff aus dem Roh-Amin isoliert. — ⁹⁾ Umsatz in wenigen Minuten zu Ende; Smp. des Roh-Amins 70—71°. Das 2-Nitranilin lässt sich aus siedendem Petroläther sehr schön umkrystallisieren. — ¹⁰⁾ 1,7 g Isocyanat in 100 cm³ Äther; Äther nach 5 Minuten abgedunstet. Smp des Rohproduktes 174°, nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton + Wasser 181°. — ¹¹⁾ 3 Versuche; 1—9 Tage stehen gelassen. — ¹²⁾ Nach 3 Tagen noch nicht vollständig umgesetzt (Isocyanat-Geruch). — ¹³⁾ Aufarbeitung nach 8 Tagen; nach 5 Tagen war der Umsatz noch unvollständig (Geruch nach Isocyanat; 88% bzw. 90% H). — ¹⁴⁾ Reaktion nach etwa 5 Minuten zu Ende. — ¹⁵⁾ Carbanilid-Ausscheidung nach ca. 1 Stunde zu Ende. — ¹⁶⁾ Heterogene Systeme. — ¹⁷⁾ Carbanilid-Ausscheidung nach 20 Minuten zu Ende. — ¹⁸⁾ Umsatz nach wenigen Augenblicken zu Ende. Mit 10 cm³ wässrigem Aceton (1:1) entstehen 92% H und 9% A. — ¹⁹⁾ Die Angabe *Hoogstraatens* (R. 51, 416 (1932)), dass aus 4-Nitro-phenylisocyanat mit wässrigem Aceton (1:1) ausschliesslich Harnstoff gebildet werde, ist daher zu korrigieren. — ²⁰⁾ Verlust. — ²¹⁾ Die äquivalente Menge des dem Isocyanat entsprechenden Anilins wurde im Aceton gelöst zum Isocyanat gegeben, Wasser und Amin also gleichzeitig zur Einwirkung gebracht. Die Prozent-Zahlen beziehen sich auf die höchst mögliche, aus Isocyanat und Wasser erhaltliche Menge Harnstoff-Derivat. — ²²⁾ Harnstoff-Ausscheidung nach wenigen Augenblicken zu Ende. — ²³⁾ Bei Verwendung von 25 cm³ feuchtem Äther, in dem 0,75 g Anilin gelöst waren, entstanden 190% Harnstoff-Derivat. — ²⁴⁾ Wenn das Aceton 2% Wasser enthielt, entstanden nur noch 38% Harnstoff-Derivat. — ²⁵⁾ Verlust durch Verdunsten des Carbanils?. — ²⁶⁾ Die Werte schwanken, worüber wir in der nachfolgenden Arbeit berichten werden. — ²⁷⁾ Zimmertemperatur, wenn nichts anderes vermerkt. Weitere Versuche, besonders solche mit verdünnter Säure, im Text (siehe S. 1123—24). — ^{28a)} Das zuerst in schönen Krystallen ausfallende Carbaminsäurechlorid löst sich innerhalb 2½ Stunden wieder, unter stetiger Kohlendioxyd-Entwicklung; die Lösung bleibt klar. Der 4,4'-Dimethoxy-diphenylharnstoff wird auch durch ½-stündiges Kochen mit konz. Salzsäure nicht zersetzt. — ^{28b)} Umsatz in der Hitze. Bei Zimmertemperatur dauert es 7 Tage, bis die Krystalle des Carbaminsäurechlorids wieder in Lösung gegangen sind. — ^{28c)} Umsatz in der Hitze. Wie bei der Reaktion mit Wasser allein sind die H-Ausbeuten von den äusseren Versuchsbedingungen (Temp.; Menge der Salzsäure, Art des Turbinierens) abhängig. Mit kleineren Mengen heisser Salzsäure erhielten wir bis 14% 4,4'-Di- und bis 15% 3,5,3'-5'-Tetranitro-carbanilid; andererseits konnten wir mit 120 cm³ heisser konz. Salzsäure alles 4-Nitro-carbanil in das Amin überführen. Nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur fanden wir beim 3,5-Dinitro-carbanil nur Carbaminsäurechlorid als Bodenkörper; beim nachfolgenden Erwärmen ging alles in Lösung. Beim 4-Nitro-carbanil dagegen war unter denselben Bedingungen etwas Harnstoff-Derivat entstanden. Beide Harnstoff-Abkömmlinge werden auch durch mehrstündiges Erhitzen mit konz. Salzsäure nicht angegriffen. — ²⁹⁾ Die Schwierigkeit einer genaueren Messung bestand darin, ein mit dem unveränderten Isocyanat möglichst rasch reagierendes, möglichst hochmolekulares, einen möglichst schwerlöslichen Harnstoff erzeugendes Amin zu finden. Vorversuche zeigten, dass sich die Isocyanate mit Benzidin (1 Mol: 1 Mol) in Benzol- oder Toluol-Lösung schon in der Kälte in wenigen Augenblicken praktisch vollständig umsetzen, und die (aus

1) Der Umsatz der Isocyansäure-ester mit kaltem Wasser im heterogenen System (V. 1) ergibt die höchst möglichen Ausbeuten an Diaryl-Harnstoff; siedendes Wasser (V. 2) lässt mehr Amin entstehen. Ein starker Abfall der Harnstoff-Ausbeuten ist vom 3,5-

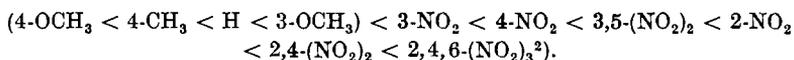
wässrigem Aceton oder Alkohol umkrystallisierten Harnstoff-Abkömmlinge zeigten die erwartete Zusammensetzung von 4-Arylureido-4'-amino-biphenylen (vgl. deren Zusammenstellung in der nachfolgenden Arbeit). Die Untersuchung der unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen der kinetischen Versuche erhaltenen Harnstoffe lehrte aber, dass man bei den Isocyanaten trotzdem nicht, wie bei den Isothiocyanaten (vgl. *Browne* und *Dyson*, Soc. 1931, 3292), mit diesen einfachen Verhältnissen rechnen darf; die aus den kinetischen Versuchen isolierten 4-Arylureido-4'-amino-biphenyle waren entweder durch 4,4'-Diarylureido-biphenyle oder aber durch Verbindungen verunreinigt, deren Charakter noch aufzuklären bleibt (vgl. Fussnote 31 und die Analysen in der nachfolgenden Arbeit). Wir müssen die Ergebnisse ihrer genaueren Untersuchung abwarten. Inzwischen haben wir aber auch Versuche unternommen, die Urethan-Bildung durch Zusatz schnell reagierender einwertiger Amine zu unterbrechen (Benzylamin, Xenylamin). Die Ergebnisse sind mit jenen der Benzidinreihe in befriedigender Übereinstimmung; wir werden sie aber durch eine genauere kinetische Untersuchung nachprüfen und diese kinetische Untersuchung auch auf weitere Isocyansäure-ester ausdehnen. Bis dahin müssen die Zahlen der Tabelle (sie entsprechen im Zweifelsfalle den mit Benzylamin gefundenen Ergebnissen, beim 2-Nitro-carbanil dem mit Benzidin erhaltenen Resultat) als Annäherungswerte betrachtet werden. 0,25 g Phenylisocyanat oder die entsprechenden Mengen der anderen Isocyanate (vgl. Fussnote 1), in 5 cm³ Toluol gelöst, wurden mit 0,13 g (zweifache berechnete Menge) Methanol, ebenfalls in 5 cm³ Toluol gelöst, genau 3 bzw. 10 Minuten bei 16,1° gehalten. Die Reaktion haben wir durch Zusatz von 0,39 g Benzidin (in 10 cm³ heissem Benzol) bzw. von 0,24 g Benzylamin oder 0,4 g Xenylamin (4-Amino-biphenyl) in 10 cm³ kaltem Benzol unterbrochen, den gemischten Harnstoff auf der Nutsche gesammelt, im Falle des Benzidin-Harnstoffs 3 mal mit warmem Äther, sonst mit je 10 cm³ Benzol ausgewaschen, getrocknet und gewogen. Im übrigen haben wir in fast allen Fällen auch die entstandenen Urethane zur Wägung gebracht: Eindunsten ihrer Lösungen (die Bildung von Benzylharnstoffen aus Urethan und Benzylamin analog *Buehler*, Am. Soc. 59, 421 (1937) haben wir hierbei nicht beobachtet); Behandeln der Rückstände mit verdünnter Salzsäure (4-proz. bei Verwendung von Benzidin, 2-proz. bei Verwendung von Xenylamin) oder mit Wasser (bei Verwendung von Benzylamin); Trocknen. Von den so erhaltenen Mengen der Urethane haben wir die sie verunreinigenden, in den angewandten Lösungsmitteln gelösten Anteile der Carbanilid-Derivate in Abzug gebracht. Die Löslichkeiten der Carbanilid-Abkömmlinge und ihre weitere Charakteristik werden wir in der nachfolgenden Arbeit bekannt geben. — ³⁰) Nach etwa 2 Minuten erscheinen die Krystalle des Urethans. Die verschiedenartigen Präparate ergaben, wie beim Umsatz mit Aminen (vgl. die nachfolgende Arbeit), etwas voneinander abweichende Resultate; eine nochmalige Prüfung der Ergebnisse ist im Gang. — ³¹) Nach etwa 1 Minute erscheinen die Krystalle des Urethans. Der auf Zusatz des Benzidins in wenigen Sekunden ausfallende Niederschlag, dessen Menge auf 70% Diarylharnstoff hingedeutet hätte, ist, im Gegensatz zu dem aus Benzidin und 3,5-Dinitro-phenylisocyanat entstehenden und im Gegensatz zu den in allen übrigen Versuchen gebildeten 4-Aminophenyl-carbaniliden, welche weiss bis braun gefärbt erscheinen, tief violett. Tatsächlich handelt es sich bei ihm überhaupt nicht um ein Harnstoff-Derivat, sondern um eine durch Umsatz des 3,5-Dinitrophenyl-carbaminsäure-methylesters mit Benzidin gebildete Verbindung. Wir werden gesondert über sie berichten. — ³²) Die Dissoziationskonstanten haben wir den Arbeiten von *Dippy* (Soc. 1935, 347; 1936, 644; 1937, 1008, 1426) oder dem *Landolt-Börnstein* entnommen. — ³³) Mit Ausnahme der Konstanten für das Anisidin (*Hall* und *Sprinkle*, Am. Soc. 54, 3469 (1932)) dem *Landolt-Börnstein* oder den *Critical Tables* entnommen. — ³⁴) *Burkhardt, Ford* und *Singleton*, Soc. 1936, 23.

Dinitro-phenylisocyanat zum 2-Nitro- und von diesem zum 2,4-Dinitro-carbanil zu beobachten.

2) Die Amin-Ausbeute wächst, auf Kosten der Harnstoff-Ausbeute, mit zunehmender Verdünnung des im homogenen System mit Wasser reagierenden Isocyanats (V. 3)¹⁾.

3) Die Amin-Ausbeute vermindert sich, zu Gunsten jener des Harnstoff-Derivates, mit zunehmendem Wassergehalt des homogenen Systems (V. 4).

4) Das Carbanil, das 4- und das 3-Methoxy- und das 4-Methyl-carbanil liefern mit Wasser sowohl im heterogenen wie im homogenen System fast ausschliesslich die Diarylharnstoffe. Bei den durch Nitro-Gruppen substituierten Isocyanaten nehmen die Ausbeuten an Amin in beiden Systemen zu; die Substituenten ordnen sich hierbei bezüglich ihrer die Ausbeuten an Amin begünstigenden Wirkung in die Reihe



Das 2,4-Di- und das 2,4,6-Trinitro-carbanil haben die Fähigkeit, mit Wasser Diarylharnstoff zu bilden, völlig verloren.

5) Die bei einstündigem Verkochen der Isocyanate und der ihnen entsprechenden Arylamine in Benzol-Toluol erhaltenen Diarylharnstoff-Ausbeuten (V. 5) nehmen im allgemeinen ab mit abnehmender Basizität des Arylamins, d. h. in der unter 4) erwähnten Reihenfolge der Substituenten. Ausführlicher berichten wir hierüber in der folgenden Mitteilung.

6) Bei gleichzeitiger Gegenwart von etwa der 2,5-fach äquivalenten Menge Wasser in 1% Wasser enthaltendem Aceton und der dem Isocyanat äquivalenten Menge des ihm entsprechenden Amins sinkt die Ausbeute an Harnstoff-Derivat mit abnehmender Basizität dieses Amins (V. 6), also in der schon unter 4) erwähnten Reihenfolge der Substituenten. Bei den durch nucleophile Reste (Elektronen-Donatoren) substituierten Isocyanaten und beim Carbanil selbst ist der Umsatz zwischen Isocyanat und zugesetztem Amin praktisch quantitativ.

7) Die Mengen der bei einstündigem Verkochen kernsubstituierter Isocyanate mit ein und demselben Amin (4-Nitranilin) in Benzol-Toluol erhaltenen Diarylharnstoffe steigen im allgemeinen in der schon unter 4) angeführten Reihenfolge der Substituenten (V. 7)³⁾. Ausführliche Angaben finden sich in der nachfolgenden Arbeit. Von besonderem Interesse ist der niedrige Wert für das 2-Nitro-carbanil. Hierüber siehe auch unter 9) und S. 1117.

¹⁾ Siehe auch Fussnote 18 zur Tabelle.

²⁾ Über die Versuche mit 2,4,6-Trinitro-phenylisocyanat berichten wir gesondert.

³⁾ *Goehring, C. 1935, I, 551* zeigte, dass auch 2-Methyl-phenylisothiocyanat mit Aminen langsamer reagiert als das Phenylsenföhl.

8) Die Zahlen der Versuchsreihe 8, die wir z. T. schon früher¹⁾ veröffentlicht haben, zeigen die merkwürdige Erscheinung, dass die Endglieder der Isocyanat-Reihe, die methoxyl-, methyl- und 3-nitro-substituierten Carbanile und das Carbanil selbst einerseits, das 2,4-Dinitro-phenylisocyanat andererseits mit konz. Salzsäure vollständig in die zugehörigen Amine umgewandelt werden, während die mittleren Glieder mehr oder weniger grosse Mengen von Carbaniliden entstehen lassen.

Präparativ wichtig ist hierbei vor allem die schon von *Mohr*²⁾ am Beispiel des Carbanils untersuchte Tatsache, dass die Gegenwart von Chlorwasserstoff im Wasser eine gewaltige Verschiebung im Ausbeute-Verhältnis Harnstoff-Derivat:Amin gerade bei jenen Isocyanaten bewirkt, bei welchen Wasser allein im homogenen und heterogenen System fast ausschliesslich den Harnstoff-Abkömmling geliefert hätte. Über den Verlauf der Reaktion in verdünnteren Säuren und bei gleichzeitiger Gegenwart des Arylamins siehe S. 1123—24.

9) Die nach 3 bzw. 10 Minuten erhaltenen Mengen der Urethane geben uns ein Mass für die Anlagerungsgeschwindigkeit des Wassers an die Isocyanate, also für die erste Reaktionsstufe im Umsatz der beiden Stoffe. Die die Reaktionsgeschwindigkeit der aromatischen Isocyanate mit Methanol beeinflussenden Substituenten ordnen sich bezüglich Art und Stellung im Ring in dieselbe Reihe, die wir schon unter 4) aufgeführt haben³⁾. Wiederum, wie schon in der Versuchsreihe 7, fällt der Wert für 2-Nitrocarbanil aus der Reihe; bezüglich der Deutung siehe S. 1116.

Diskussion der Ergebnisse:

Drei Wege führen, soweit wir theoretisch voraussehen können, beim Umsatz eines Isocyanates mit Wasser zum Harnstoff-Derivat:

Reaktionsweg I: Noch unverändertes Isocyanat + fertig gebildetes Amin (die übliche Auffassung des Vorganges, etwa für den Umsatz von Carbanil mit Wasser; vgl. z. B. *Mohr*⁴⁾).

Reaktionsweg II: Noch unverändertes Isocyanat + Carbaminsäure (über das Carbaminsäure-anhydrid⁵⁾ oder eine blosse „Molekelverbindung“⁶⁾).

Reaktionsweg III: Carbaminsäure + fertig gebildetes Amin (also über carbaminsaures Aniliniumsalz⁷⁾), entsprechend dem Übergang von Aniliniumacetat in Acetanilid oder der Bildung von Harnstoff aus carbaminsaurem Ammonium.

¹⁾ Loc. cit. S. 353, Versuchsreihe 13. Wir möchten im übrigen betonen, dass die Werte jener Tabelle aus verschiedenen Gründen (unbestimmter Wassergehalt und Alkoholgehalt des Acetons, Gegenwart unveränderten Azids in den Isocyanaten, nicht miteinander vergleichbare Konzentrationen) für die Zwecke der vorliegenden Arbeit nicht dieselbe Genauigkeit beanspruchen wie unsere neuerdings gewonnenen Zahlen.

²⁾ J. pr. [2] **73**, 190/191 (1906).

³⁾ An die Spitze käme offenbar als stärkster Elektronendonator das 4-NR₂; vgl. hierzu *Staudinger*, B. **50**, 1042 (1917): das 4-Dimethylamino-phenylisocyanat ist reaktions-träger als das Carbanil.

⁴⁾ J. pr. [2] **71**, 148 (1905).

⁵⁾ Analog dem Formelschema *Helv.* **17**, 934 (1934).

⁶⁾ Vgl. eine nachfolgende Arbeit.

⁷⁾ Vgl. *Helv.* **18**, 147, 150, 152 (1935); *Fichter*, B. **44**, 3473, 3481 (1911).

mit Isocyanaten sind uns noch unbekannt. Ferner sind die Eigenschaften der den carbaminsauren Aniliniumsalzen analogen dithiocarbaminsauren Salze zwar öfter untersucht worden¹⁾, über die uns interessierenden O-Analogen der aromatischen Reihe²⁾ fehlen aber irgendwelche Angaben.

Die Wasserabspaltung aus den Carbaminaten kann sich übrigens nicht, wie oben dargestellt, zwischen den Ionen, sondern nur zwischen den neutralen Molekeln abspielen, ganz analog, wie das auch bei der Bildung der Säureamide aus den Ammoniumsalzen³⁾ oder aus den Estern und Ammoniak, oder bei der Entstehung der Ester aus Säure und Alkohol der Fall ist. Nur der Amin-Stickstoff mit freiem Elektronenpaar ist befähigt, als Base sich an den „sauren“ Carbonyl-Kohlenstoff der freien Säure anzulagern, und ebenso ist dieser Kohlenstoff stärker „sauer“ als jener des Carboxylations.

So ist es auch zu verstehen, dass die aus sekundären (aliphatischen) Aminen mit Kohlendioxyd dargestellten Carbamate keine Harnstoff-Derivate zu bilden vermögen⁴⁾; die Erscheinung entspricht dem Versagen der Amid-Darstellung aus Pivalinsäure-ester und Ammoniak oder auch der langsamen Veresterung von Säuren mit tertiärem Radikal, und sie darf nicht etwa als Beleg dafür ausgewertet werden, dass die Carbamate letztlich auf dem Reaktionswege I die Diarylharnstoffe bilden, also unter primärer Abspaltung von Wasser aus dem Carbaminat⁵⁾. Denn eine solche Wiederabspaltung von Wasser aus den Carbaminsäuren oder Carbaminaten erscheint, im Gegensatz etwa zu jener von Chlorwasserstoff aus den Carbaminsäurechloriden, nicht möglich⁶⁾, ebensowenig wie jene von Schwefelwasserstoff aus freien Dithiocarbaminsäuren⁷⁾. Dies im Gegensatz zum Verhalten der dithiocarbaminsauren Salze, bei denen die Schwefelwasserstoff-Abspaltung

¹⁾ *Rathke*, B. **11**, 958 (1878); *Losanitsch*, B. **24**, 3021 (1891); *v. Braun*, B. **35**, 817 (1902); *Fry*, R. **52**, 1061 (1933); *Raiford*, Am. Soc. **56**, 680 (1934); *Drosow* C. **1937**, I, 3318.

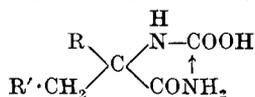
²⁾ Über Beispiele aus der aliphatischen Reihe vgl. *Fichter*, B. **44**, 3473, 3481 (1911).

³⁾ Man vergleiche hiermit die Wiedergabe als Ionenreaktion bei *Lukeš* (Coll. d. Travaux Chim. de Tchecosl. **10**, 148, 151 [1938]. Bezüglich der Bildung von Harnstoff aus Ammoniumcarbaminat bedenke man, dass nach *Wegscheider* (M. **37**, 425 (1916)) die Carbaminsäure des Carbaminats in Lösung fast ausschliesslich als freie undissoziierte Säure auftritt. Mit steigender Temperatur überwiegt deren Hydrolyse zu Ammoniumbicarbonat die Bildung des Harnstoffs (vgl. *Fichter*, Z. El. Ch. **24**, 41 (1918)).

⁴⁾ *Fichter*, B. **44**, 3481 (1911).

⁵⁾ Umgekehrt böte natürlich, worauf *Fichter* (loc. cit.) hinweist, die Umwandlung in die Harnstoffe einen Beweis gegen die Annahme der Isocyanate als Zwischenprodukte

⁶⁾ Nach *Mohr* (J. pr. [2] **73**, 183 (1906)) findet bei der Freisetzung von Phenylcarbaminsäure aus ihren Salzen niemals Rückbildung von Carbanil statt, und in der wässrigen Lösung des Bariumsalzes entsteht nur Anilin. Nur ein Beispiel ist uns bekannt, bei dem eine solche primäre Wasserabspaltung als möglich erscheint, nämlich die Hydantoin-Bildung nach *Berg* (vgl. *Slotta*, B. **67**, 1530 (1934)). Ein unmittelbarer Umsatz zwischen dem (sauren) Kohlenstoff der Carbaminsäure-Gruppe und dem (schwach basischen) Stickstoff der Säureamid-Gruppe der Molekel wird allerdings auch hier wieder aus räumlichen Gründen (Fünfring-Bildung) stark begünstigt:



⁷⁾ Nach *Rathke* (loc. cit.) bildet sich „selbst bei zur völligen Abscheidung der Säure weitaus unzureichender Menge von Salzsäure“ aus dem Kalium-phenyldithiocarbamat nur Anilin, und schon *A. W. Hofmann* (B. **1**, 170 (1868)) hat umsonst versucht, den Zerfall von Äthyldithiocarbaminsäure in der Richtung des Äthylisocyanat zu lenken. Er konnte nur unter Schwefelkohlenstoff-Abspaltung Bildung von Äthylamin, keine Schwefelwasserstoff-Abspaltung, beobachten.

mehrfach nachgewiesen worden ist¹⁾ und damit auch die Bildung von Thiocarbamid-Abkömmlingen auf den Wegen I bzw. II, also über das Isocyanat. Wenn also aus Methyl-anilin und Schwefelkohlenstoff mit Hilfe von Jod und Pyridin kein Harnstoff-Derivat erhalten wird²⁾, so können hier tatsächlich verschiedene Gründe angeführt werden.

Es ist naheliegend, die Frage nach dem Reaktionsweg durch die Untersuchung der Kinetik der einzelnen Reaktionsstufen zu lösen. Das ist leider nicht möglich. Die Umsatzgeschwindigkeit von Arylamin und Arylisocyanat ist zwar einer Messung zugänglich, aber nur in wasserfreien Lösungsmitteln, so dass sie über jene in wasserhaltigen Lösungsmitteln nichts aussagt. Die Anlagerungsgeschwindigkeit des Wassers andererseits lässt sich nur aus jener des Methanols abschätzen. Beide Reaktionsgeschwindigkeiten können also nicht für den Einzelfall verwertet werden, wohl aber, und das ist sehr wichtig, für die Bestimmung der Geschwindigkeitsverhältnisse bei verschiedenartig kernsubstituierten Arylisocyanaten.

Die übrigen Reaktionsstufen sind vorläufig einer Messung überhaupt nicht zugänglich; es lässt sich aber voraussagen, dass die Stabilität der Carbaminsäuren mit zunehmendem elektrophilem Charakter des Arylrestes, also in der unter 4 (S. 1105) gegebenen Reihenfolge der Substituenten abnehmen wird (vgl. hierzu S. 1121 dieser Arbeit).

Um die Frage nach dem Chemismus der Reaktion von Arylisocyanat und Wasser zu lösen, können wir also versuchen, nachzusehen, welches die Abhängigkeit der Gesamtreaktion einerseits, welches die Abhängigkeit der Teilreaktionen andererseits von der Art und Stellung von Kernsubstituenten ist. Aus diesen Abhängigkeiten können wir zumindest herauslesen, ob eine bestimmte Kombination von Teilreaktionen am Gesamtvorgang in Frage kommt; denn wenn überhaupt bei den verschiedenen Isocyanaten und unter den wechselnden Bedingungen verschiedenartige Reaktionswege zum Harnstoff-Derivat eingeschlagen werden, so müssen die jeweils ausschlaggebenden Stufen durch die induktiven, elektromeren und Dipol-Wirkungen³⁾ der Substituenten im gleichen Sinne wie die Gesamtreaktion beeinflusst werden.

Tatsächlich ergibt sich nun aus der Tabelle, dass die Additions-geschwindigkeit des Wassers an die Isocyanate (aus jener des Methanols abgeleitet) und die Reaktionsgeschwindigkeit von Arylisocyanat und zugehörigem Arylamin⁴⁾ gerade jene Abhängigkeit von der Art und Stellung der Substituenten zeigen, aus der sich,

¹⁾ Vgl. z. B. *Rathke*, loc. cit. und *Drosdow* (C. 1937, I, 3318); ferner *Dains*, Org. Syntheses, Sammelband I S. 437. Die Abspaltung von Schwefelwasserstoff unter der Einwirkung von Alkali ergibt sich weiter aus der Tatsache, dass beim Umsatz von Arylamin und Schwefelkohlenstoff mit alkoholischer Lauge immer, bei nitrierten Arylaminen sogar ausschliesslich Urethane entstehen (*Fry*, R. 52, 1061 (1933); *Raiford* und *Mc. Nulty*, Am. Soc. 56, 680 (1934)).

²⁾ *Fry*, loc. cit.

³⁾ Sofern hier solche durch das Medium übertragene Dipolfelder überhaupt Berücksichtigung finden dürfen; vgl. *Hammitt*, Am. Soc. 59, 101 (1937).

⁴⁾ Über welche die nachfolgende Arbeit ausführlich berichten wird.

auf Grund des Reaktionsweges I, die experimentell gefundene Abhängigkeit der Harnstoff-Ausbeuten (vgl. S. 1105 unter 4) und die Tabelle) von selbst ergibt. Der seit *Mohr* angenommene Reaktionsweg I kann daher die Ergebnisse der Tabelle zumindest qualitativ richtig wiedergeben.

Andererseits schliessen die Abhängigkeiten der beiden erwähnten messbaren Teilreaktionen auch den Reaktionsweg II nicht aus. Es ist zwar zu erwarten, dass die Umsatzgeschwindigkeit von Isocyanat und Carbaminsäure in der unter 4) (S. 1105) gegebenen Reihenfolge der Substituenten zunehmen würde; beide Reaktionsteilnehmer beschleunigen aber in derselben Richtung auch ihren Umsatz mit Wasser bzw. ihren Zerfall, sind also nur in stark abnehmenden Konzentrationen vorhanden. Die Bedingungen schliesslich, die an das Auftreten des Reaktionsweges III gestellt werden müssen, lassen über die Abhängigkeit der Harnstoff-Ausbeute von der Art der Kern-Substitution nichts voraussagen; je rascher die Hydratisierung des Isocyanats, umso rascher auch der Zerfall der entstandenen Carbaminsäure und umso langsamer der Umsatz zwischen Carbaminsäure und Amin. Es können auf jeden Fall nur kleine Teilbeträge von Diarylharnstoff auf diesem Wege entstanden sein. Dafür spricht im Falle des Carbanils die Beobachtung *Mohr's*¹⁾, nach der in der wässrigen Lösung des Phenylcarbaminats und der durch Säure aus ihm freigesetzten Phenylcarbaminsäure ausschliesslich Anilin entsteht. Für das Auftreten von Reaktionsweg III sprechen denn auch vorläufig, ausser gewissen bei der Zersetzung gemischter Carbonsäure-Carbaminsäure-anhydride mit Anilin gemachten Beobachtungen²⁾, nur die Ergebnisse der Versuchsreihen 6 und 8 bei 4- und 3,5-nitriertem Carbanil, ebenso möglicherweise die Ergebnisse der Versuchsreihen 4a—d. Wir kommen darauf zurück.

Zunächst wollen wir versuchen, jene Abhängigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeiten von der Art und Stellung der Substituenten zu verstehen:

Die Anordnung der Substituenten verrät uns, dass, mit Ausnahme des einzigen von uns untersuchten ortho-substituierten Isocyanats, des 2-Nitro-carbanils, die Ausbeuten an Urethan und an Diarylharnstoff (beim Umsatz der Isocyanate mit ein und demselben Amin; V. 7) gleichsinnig zunehmen mit der Stärke der kationoiden Gruppe im kationoiden System³⁾, mit der Stärke der elektrophilen Substitution im Ring, mit der Elektronenverarmung am die Isocyanatgruppe tragenden Kohlenstoffatom des Benzolringes, also gleichsinnig mit der abnehmenden Basizität der den Isocyanaten zugrunde liegenden Amine⁴⁾ oder mit der Stärke der durch Wasser-Anlagerung an die Isocyanat-ester entstehenden Carbaminsäuren, gleichsinnig mit der Stärke der entsprechend substituierten Benzoesäuren⁴⁾, Phenyllessigsäuren⁴⁾ und Phenole⁴⁾. Die Deutung jener Abhängigkeiten erscheint uns daher am einfachsten, wenn wir die Anlagerung von Wasser, Methanol oder Amin an ein Isocyanat als einen Neutralisationsvorgang (im weitesten Sinne des Wortes) auffassen, als die Vereinigung elektronengebender, kernsuchender (nucleo-

¹⁾ J. pr. [2] 73, 191 (1906).

²⁾ Helv. 18, 150, 152 (1935).

³⁾ Vgl. *Robinson*, Outline of an Electrochemical (Electronic) Theory of the Course of Organic Reactions; London 1932, S. 46.

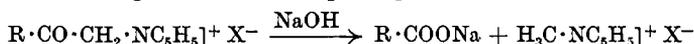
⁴⁾ Vgl. deren Dissoziationskonstanten in der Tabelle.

philer¹⁾), basischer und elektronensuchender (elektrophiler¹⁾), saurer Atome der beiden Molekelarten, wenn es daher gelingt, in den Substituenten-Wirkungen acidifizierende bzw. basifizierende Einflüsse zu erkennen.

Wir berühren hier ein in jüngster Zeit lebhaft durchforschtes Gebiet, jenes der Beziehungen zwischen den Geschwindigkeiten von Reaktionen an Seitenketten aromatischer Verbindungen und den Dissoziationskonstanten entsprechend substituierter Benzoesäuren bzw. Aniline. Erwähnt sei etwa die Untersuchung der Beziehungen zwischen den Dissoziationskonstanten substituierter Säuren und ihren Veresterungsgeschwindigkeiten²⁾ bzw. den Hydrolyse-Geschwindigkeiten ihrer Ester³⁾, erwähnt sei die Beobachtung *Hammett's*⁴⁾, wonach eine ungefähr lineare Beziehung besteht zwischen den Logarithmen der Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion



und jenen der Dissoziationskonstanten der zugehörigen Säuren⁵⁾, und erwähnt seien im einzelnen noch die Beziehungen zwischen den Dissoziationskonstanten von ortho-, meta- und para-substituierten Säuren und den Veresterungsgeschwindigkeiten mit Dip-tolyl-diazomethan⁶⁾, die Beobachtung *Kröhnke's*⁷⁾, dass bei den Acalkylpyridinium-Salzen die Geschwindigkeit der Säureabspaltung



mit der Dissoziationskonstanten der entstehenden Säure wächst, die inversen Beziehungen zwischen den Zerfallsgeschwindigkeiten von Brombenzamid-Natriumsalzen und den Dissoziationskonstanten der zugehörigen Säuren⁸⁾; im übrigen aber sei auf die Zusammenstellungen solcher Beobachtungen bei *Hammett*⁹⁾ und bei *Burkhardt*¹⁰⁾ verwiesen.

Versuche, mathematische Beziehungen zwischen Dissoziationskonstanten und Reaktionsgeschwindigkeiten einerseits und Dipolmomenten der zugehörigen substituierten Kohlenwasserstoffe andererseits zu finden¹¹⁾, Versuche, welche hauptsächlich an den noch nicht zu fassenden Polarisierbarkeits-Effekten (induktomeren und elektromeren Effekten im Sinne *Ingold's*¹²⁾ scheitern, und Versuche, selbst die von *Hammett* und von *Burkhardt* gefundenen Beziehungen zwischen Reaktionsgeschwindigkeiten und Dissoziationskonstanten in eine mathematische Gleichung zu fassen, verdanken wir *Waters*¹³⁾, *Nathan* und *Watson*¹⁴⁾, *Watson* und *Dippy*¹⁵⁾. Über funktionelle Beziehungen zwischen den Aktivierungsenergien einer bestimmten Reaktion substituierter aroma-

¹⁾ Vgl. *Ingold*, Chem. Rev. **15**, 266 f. (1934); Soc. **1933**, 1120.

²⁾ *Hartmann* und *Borders*, Am. Soc. **59**, 2107 (1937).

³⁾ *Kindler*, A. **450**, 1 (1926); **452**, 90 (1927); **464**, 278 (1928); vgl. auch *Burkhardt*, *Horrex* und *Jenkins*, Soc. **1936**, 1654; *Hammett*, Chem. Rev. **17**, 125 (1935).

⁴⁾ *Hammett* und *Pflugger*, Am. Soc. **55**, 4079 (1933).

⁵⁾ Über ähnliche Beziehungen bei Basen siehe *Hammett*, Chem. Rev. **17**, 125 (1935).

⁶⁾ *Norris* und *Strain*, Am. Soc. **57**, 187 (1935).

⁷⁾ *Kröhnke* und *Heffe*, B. **70**, 864 (1937).

⁸⁾ *Hauser* und *Renfrow*, Am. Soc. **59**, 121 (1937).

⁹⁾ Chem. Reviews **17**, 125 (1935).

¹⁰⁾ *Burkhardt* und Mitarbeiter, Soc. **1936**, 17, 1649, 1654.

¹¹⁾ Über Beziehungen zwischen den Dissoziationskonstanten von Phenolen und Carbonsäuren und ihren Dipolmomenten vgl. *Lauer*, B. **70**, 1127, 1288 (1934).

¹²⁾ loc. cit.

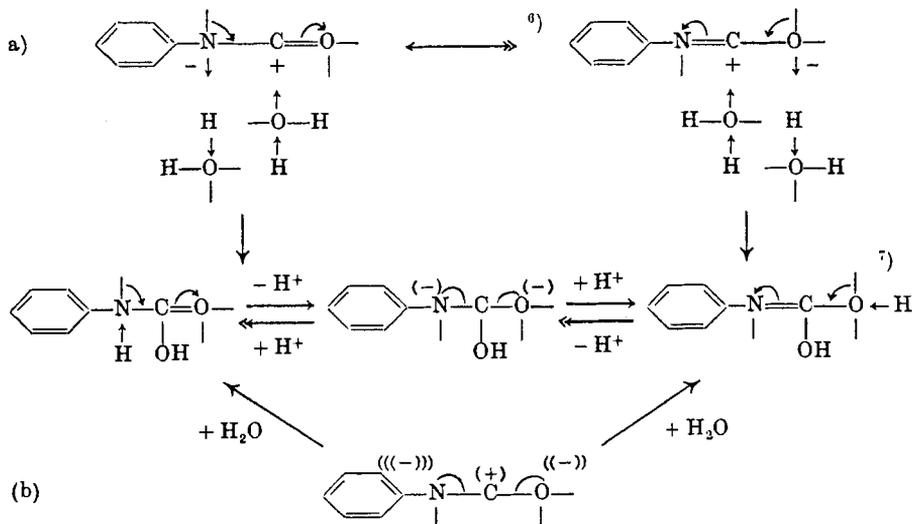
¹³⁾ *Waters*, Phil. Mag. **8**, 438 (1929).

¹⁴⁾ *Nathan* und *Watson*, Soc. **1933**, 890.

¹⁵⁾ *Watson* und *Dippy*, Chem. and Industry **54**, 735 (1935); Soc. **1936**, 436, 649; *Dippy* und Mitarbeiter, Nature **139**, 591 (1937); Soc. **1937**, 1013; **1938**, 357; vgl. auch *Guggenheim* und *Weiss*, Faraday **34**, 57 (1938) und die dort angeführte Literatur.

tischer Verbindungen und der Polarität der zugrunde liegenden substituierten Benzole berichten Arbeiten von *Williams* und *Hinshelwood*¹⁾ und von *Evans, Morgan* und *Watson*²⁾, und *Hammitt*³⁾ unternimmt es sogar, den Einfluss der Struktur einer aromatischen Verbindung auf die Reaktionsgeschwindigkeiten oder auf die Gleichgewichtskonstanten (wenigstens bei meta- und para-ständigen Substituenten) durch eine nur den Abstand von Substituent und reagierender Gruppe, die Dielektrizitätskonstante des Mediums und einige vom Substituenten und seiner relativen Lage im Ring und von der Reaktion abhängige Konstanten enthaltende Gleichung wiederzugeben.

Die Wasseranlagerung an das Phenylisocyanat kann durch folgende Reaktionsformeln („Elektronenformeln“ im Sinne von *Robinson, Ingold, Arndt* u. a.) wiedergegeben werden⁴⁾, wenn wir a) den mesomeren Zustand durch die Grenz-Zustände charakterisieren, b) den mesomeren Zustand, den Zwischenzustand der Isocyanat-Molekel durch das entsprechende Symbol *Ingold's*⁵⁾ charakterisieren:



¹⁾ *Williams* und *Hinshelwood*, Soc. 1934, 1079.

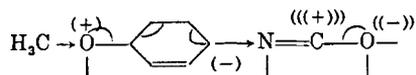
²⁾ *Evans, Morgan* und *Watson*, Soc. 1935, 1174.

³⁾ *Hammitt*, Am. Soc. 59, 96 (1937).

⁴⁾ Jeder Strich gleich einem Elektronenpaar. Durch Induktion verlagerte Bindungspaare werden durch einen die Richtung der Verlagerung angehenden Pfeil symbolisiert, während koordinative Bindungen sich aus den Aufladungen der an ihnen beteiligten Atome ergeben. + und - einerseits, (+) und (-) oder ((+)) und ((-)) usw. andererseits sollen Grade der Aufladung, der Positivierung oder Negativierung durch Induktions- und Mesomerie-Effekte charakterisieren. Die Zahl der Pfeilspitzen bei Gleichgewichts- oder Mesomerie-Zeichen soll die Richtung der Verlagerung von Gleichgewichten oder Zuständen andeuten. Vgl. auch *C. Naegeli*, Grundriss d. org. Chemie, Leipzig 1938. An späteren Stellen dieser Arbeit werden wir, wie üblich, nur die am Umsatz beteiligten freien Elektronenpaare angeben.

⁵⁾ *Ingold*, Chem. Reviews 15, 249 ff. (1934); Nature 141, 1 (1938); die von uns auf Grund des chemischen Verhaltens der Isocyanate formulierten Grenzzustände der Isocyanat-ester-Molekel unterscheiden sich allerdings von den Strukturen *Ingold's* (ib. S. 246). Vergl. auch die Messungen der Dipolmomente verschiedener Isocyanat-ester-

Damit ist uns auch die Substituenten-Reihe sofort verständlich: Das para-ständige Methoxyl bewirkt eine Verschiebung der oben wiedergegebenen Resonanz-Lage der Isocyanat-Molekel etwa im Sinne folgender Formel:

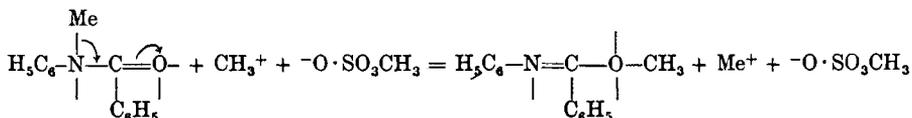


wenn auch, aus Gründen der Oktett-Regel, der elektronenliefernde Mesomerie-Effekt (+ M-Effekt¹⁾) der Methoxylgruppe nur als Elektronendruck (induktiv) sich auf den Stickstoff und damit auf den Carbonyl-Kohlenstoff auszuwirken vermag²⁾. Die Verschiebung des mesomeren Zustandes bedeutet eine Abschwächung des elektrophilen (des Säure-) Charakters des Isocyanats und dementsprechend eine Benachteiligung der „Neutralisationsreaktion“ mit dem Sauerstoff des Wassers (Methanols): 4-Methoxy-phenylisocyanat setzt sich mit Wasser (Methanol) langsamer zur Carbaminsäure (zum Methylester) um als das Carbanil.

ester und die aus den Ergebnissen gezogenen Schlüsse bei Cowley und Partington (Nature 135, 1038 (1935); Soc. 1936, 45).

⁶⁾ Der Zustand des Carbanils ist, aus der Lage des Dipols zu schliessen (Cowley und Partington, loc. cit.), nach der rechten Seite, der „Enolform“ verlagert; die Molekel wird aber um so mehr in der Ketoform reagieren, je stärker der Elektronenzug auf die Isocyanat-Gruppe, je stärker elektrophil der Benzolring substituiert. Dasselbe gilt natürlich für die Tautomerie der Carbaminsäure (die im übrigen jener der Cyansäure entspricht; vgl. Naegeli, Grundriss S. 167).

⁷⁾ Über Alkyl-Abkömmlinge der Enolform, deren Vorliegen allerdings nur bei den S-Analogen, z. B. beim S-Äthyl-thio-benzanilid bewiesen werden konnte, vgl. Gilman und Mitarbeiter, Am. Soc. 46, 493 (1924); 51, 2252 (1929); 55, 1262 (1933). Gilman erhielt sie aus den Anlagerungsprodukten von Carbanil bzw. Thiocarbanil und Phenyllithium, Phenylnatrium bzw. Phenylmagnesiumhalogenid, durch Umsatz mit Dialkylsulfaten. Dabei glauben wir aber, dass die Versuchsergebnisse Gilman's eher für die räumliche Annäherung des Metalles in den metallorganischen Verbindungen an den Stickstoff, und nicht an den Sauerstoff sprechen (sofern überhaupt die Verbindungen nicht salzartig gebaut sind und damit mesomere Anionen mit zwei basischen Stellen vorliegen), denn das Methylion wird nicht die schon von einem Nucleus neutralisierte Stelle der Molekel, sondern die noch freie basische Stelle aufsuchen:

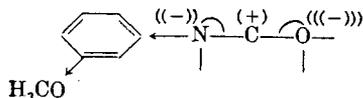


Dasselbe gilt auch für andere Fälle von Alkylierungen metall-organischer Verbindungen (vgl. z. B. Naegeli, Grundriss S. 163, 168 oder die unrichtigen Überlegungen von Thurston und Shriner (C. 1938, I, 2166) am Beispiel der Alkylierung der Salze des Phenylnitroacetonitrils.

¹⁾ Ingold, Chem. Reviews, 15, 242 (1934).

²⁾ Analog wie beim Anisidin, bei der 4-Methoxy-phenyllessigsäure und der 4-Methoxy-phenylpropionsäure, im Gegensatz zur Anissäure bzw. zur 4-Methoxy-zimmtsäure; vgl. Burkhardt, Horrex und Jenkins, Soc. 1936, 1654.

Beim 3-Methoxy-phenylisocyanat dagegen kann sich nur der induktive Effekt (-I-Effekt *Ingold's*¹⁾) auf das die Isocyanatgruppe tragende Kohlenstoffatom auswirken. Dieser (-I)-Effekt bedingt eine Verschiebung der Mesomerie zu Gunsten der stärker sauren Molekel:



und damit eine Begünstigung der Wasseranlagerung nicht nur gegenüber dem 4-Methoxy-phenylisocyanat, sondern auch verglichen mit dem Carbanil selbst.

Dieselbe Reihenfolge des acidifizierenden Einflusses von 4-OCH₃ < H < 3-OCH₃ finden wir nun auch bei den Reaktionen der Isothiocyanate mit Äthylalkohol²⁾, und die Ergebnisse mit den 3,5-Dimethoxy-, 3-, 4-, 2-Methoxy und 2,6-Dimethoxy-isothiocyanaten, deren Umsatzgeschwindigkeiten mit Alkohol in dieser Reihenfolge abnehmen, bestätigen weitgehend unsere obigen Überlegungen.

Und dieselbe Reihenfolge 4-OCH₃, H, 3-OCH₃ gilt auch für die saure Hydrolyse der entsprechend substituierten Arylsulfate³⁾, für die Aufspaltungsrichtung unsymmetrisch substituierter Diphenyläther⁴⁾, für die Verseifungsgeschwindigkeit der Anissäure-, Benzoesäure und 3-Methoxy-benzoesäureäthylester mit Alkali⁵⁾ und schliesslich für die (abnehmenden) Basizitäten der dazugehörigen Amine und die (zunehmenden) Aciditäten der entsprechend substituierten Benzoesäuren⁶⁾. Auch *Dippy* erklärt die Erscheinung durch die quantenmechanische Resonanz zwischen den beiden alternativen Strukturen ähnlichen Energiegehaltes der Anissäure („benzoide“ und „chinoide“ Struktur), wobei eben der mesomere Zustand im Sinne *Ingold's* zu einer Negativierung des Carbonyl-Sauerstoffatoms und damit zu einer stärkeren Bindung des Protons, zu einer Schwächung der Acidität führt⁷⁾.

¹⁾ Chem. Reviews **15**, 266 (1934).

²⁾ *Browne* und *Dyson*, Soc. **1931**, 3292.

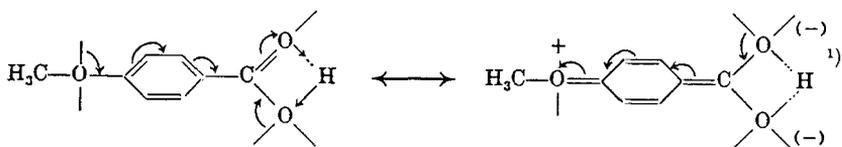
³⁾ *Burkhardt* und Mitarbeiter, Soc. **1936**, 17, 1649, 1654.

⁴⁾ *Sowa* und Mitarbeiter, Am. Soc. **59**, 603, 1488 (1937); **60**, 94 (1938).

⁵⁾ *Kindler*, A. **450**, 1 (1926); **452**, 90 (1927).

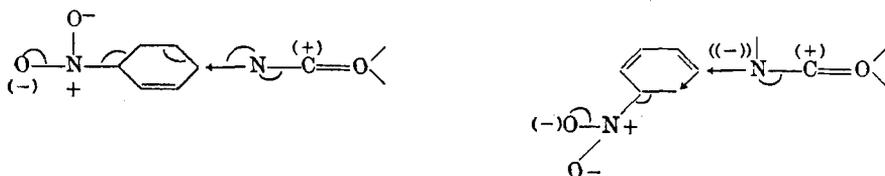
⁶⁾ *Branch* und *Yabroff*, Am. Soc. **56**, 2568 (1934); *Dippy*, Soc. **1935**, 346; **1936**, 436, 644; Chem. Reviews **17**, 125 (1935). Dort auch Lit. über entsprechende Beobachtungen an alkoxy-substituierten aromatischen Verbindungen.

⁷⁾ Vgl. ferner *Robinson*, loc. cit. S. 29. Auch die 4-Methyl-benzoesäure ist schwächer als die 3-Methyl-benzoesäure (*Dippy* und *Lewis*, Soc. **1936**, 649). Das (anionoide) Methyl kann also offenbar von der 2- und 4-Stellung aus einen kombiniert induktiv-mesomeren Effekt auslösen. Hierzu vgl. *Lucas*, Am. Soc. **46**, 2475 (1924); **47**, 1459, 1462 (1925); *Ingold*, Chem. Rev. **15**, 249 (1934); *Dippy* Soc. **1935**, 348; **1936**, 648; dann aber auch *Baker* und Mitarbeiter (Soc. **1935**, 1844, 1847; **1937**, 1774, die selbst bei der Methylgruppe eine Elektromerie (unter Abspaltung eines Protons) als möglich erachten, sofern diese Methylgruppe einem konjugierten System benachbart ist oder an einer 1,2-Elimination im Sinne *Ingold's* (Z. E. Ch. **44**, 95 (1938)) teilnimmt. Bei den Reaktionen der Phenylsenföle mit Äthanol wirkt das 3-Methyl dementsprechend weniger hemmend als das 4-Methyl (vgl. S. 1124).



Diese Mesomerie ist bei der 3-Methoxy-benzoessäure nicht möglich, und es bleibt daher, wie bei den Isocyanaten und Isothiocyanaten, nur der induktive Effekt der Methoxylgruppe, der die Acidität erhöht²⁾.

Dass das 4-Methyl-carbanil sich vor das Carbanil einordnet, ist uns, wenn wir an den Elektronendonatoren-Charakter der Methylgruppe denken³⁾, verständlich. Von der Nitrogruppe wissen wir, dass sie sowohl induktiv wie als Dipol den Benzolkern an Elektronen verarmen lässt, und die Mesomerie kann diesen Effekt, von der 2-, 4- oder 6-Stellung aus, nur unterstützen. Eine einzelne Nitrogruppe wirkt daher in diesen Stellungen stärker positivierend als in den Stellungen 3 und 5:



aber doch nicht in dem Ausmasse, wie das bei den entsprechenden Nitranilinen und Nitrophenolen der Fall ist; denn während sich bei diesen die Mesomerie unmittelbar auf das den Wasserstoff tragende Atom auswirkt, ist es bei den Isocyanaten in beiden Fällen, ob die Nitrogruppe durch Mesomerie zu wirken vermag oder nicht, eine elektromere Verlagerung der p-Elektronen der N=C-Doppelbindung, welche den Carbonyl-Kohlenstoff sauer macht⁴⁾.

Es ist daher auch das 3,5-Dinitro-phenylisocyanat stärker „sauer“ als das 4-Nitro-carbanil, da die induktive und die Dipolwirkung der zwei Nitrogruppen den durch Mesomerie erreichbaren Einfluss der 4-ständigen Nitrogruppe weit übertreffen. Das gibt sich sogar bei den entsprechenden Nitrophenolen zu erkennen; denn das 3,5-Dinitrophenol ist trotz der fehlenden Mesomerie etwas stärker sauer als das 4-Nitrophenol. Und bei den Benzoë-säuren, bei denen durch elektromere Verschiebung überhaupt kein Einfluss auf die Stärke der Säuren sich geltend machen kann, die Positivierung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms nur durch Induktion und durch den Feld-Effekt denkbar ist, ist dementsprechend der Abstand zwischen den Dissoziationskonstanten der 3- bzw. 4-Nitro-benzoessäuren nur klein, zwischen jenen der 4- und der 3,5-Dinitro-benzoessäuren dagegen gross.

¹⁾ Beide Formeln sind eigentlich als Doppel-Molekel mit einem Wasserstoff-Nebenvalenz-Achtring zu schreiben.

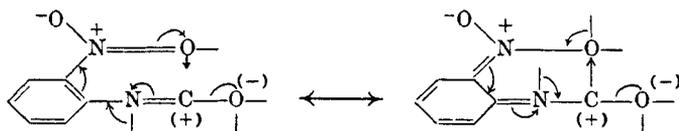
²⁾ Auch die 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure ist etwas stärker sauer als die 4-Methoxy-phenylessigsäure (*Dippy*, loc. cit.).

³⁾ Siehe Fussnote 7, S. 1114.

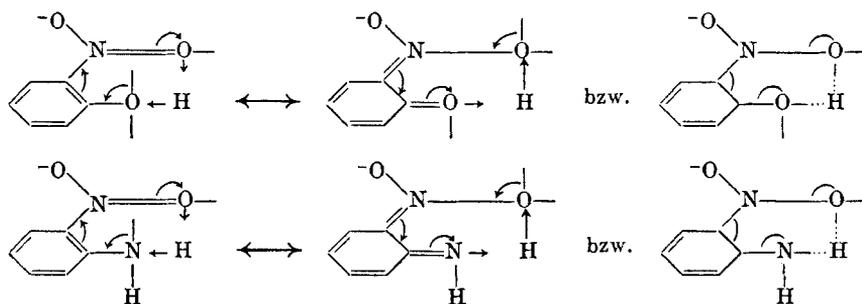
⁴⁾ Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Diazoniumsalzen; die Positivierung des β -ständigen Stickstoffatoms, die Ausbildung der allein kupplungsfähigen Diazoforn, kann nur durch eine Kombination von Mesomerie und Induktion erreicht werden; vgl. *Naegeli*, Grundriss d. org. Chem., S. 86, 89.

Falsch aber ist die Schlussfolgerung von *Browne* und *Dyson*¹⁾, dass das meta-substituierte Phenyl-isothiocyanat in jedem Falle, ob der Substituent hemmend oder beschleunigend einwirke, reaktionsfähiger sei als die entsprechenden ortho- bzw. para-substituierten Senföle. Für die methoxyl- und methyl-substituierten Isothiocyanate muss das so sein, wie oben begründet und von *Browne* und *Dyson* durch Versuche belegt; bei den elektrophil substituierten aber haben *Browne* und *Dyson* die Nitroverbindungen nicht miteinander vergleichen können, und die Halogene, auf die sie ihre Regel stützen, ordnen sich darum in die Reihe 3 > 4 > 2, weil dem aktivierenden induktiven Einfluss der Halogene sich ein kleiner passivierender, von 4 nach 3 abnehmender, mesomerer Effekt überlagert²⁾. Auch *Browne* und *Dyson* finden übrigens für die Carboxyl-substituierten Phenylsenföle 4 > 3, nur beim Cyan war die Reaktionsfähigkeit von 3-CN > 4-CN.

Die „sterische“ Hinderung bei der Anlagerung von Methanol oder von Aminen an das 2-Nitro-carbanil ist jener bei der Verseifung des 2-Nitro-benzoylchlorids³⁾, bei der (sauren und alkalischen) Verseifung von o-substituierten Benzamiden³⁾ und Benzoesäure-estern völlig analog; in allen diesen Fällen ist es eine „Nebervalenz“-Bindung, die entweder die Positivierung des Carbonyl-Kohlenstoffs oder aber die Negativierung des Carbonyl-Sauerstoffs behindert und überdies, wegen der Oktettregel, das Herantreten des Hydroxylions an den Kohlenstoff hemmt. Für unseren Fall kann das Verhalten formelmässig durch einen Nebervalenz-Sechsring verständlich gemacht werden:



der jenem bei intramolekularen Wasserstoffbrücken⁴⁾ ganz analog ist:



¹⁾ Soc. **1931**, 3292; **1934**, 178. Vgl. auch die nachfolgende Arbeit.

²⁾ Vgl. *Ingold*, Chem. Rev. **15**, 248,255 (1934); *Baker*, Soc. **1936**, 1448; *Bennet* und Mitarbeiter Soc. **1935**, 1827 u. a.

³⁾ *Norris*, Am. Soc. **57**, 1415 (1935); vgl. die Tabellen bei *Burkhardt* und Mitarbeitern, Soc. **1936**, 17, 1654.

⁴⁾ Vgl. z. B. *Huggins*, Nature **139**, 550 (1937), durch C. **1938**, I, 2693; *J. Org. Chem.* **1**, 407 (1936).

und uns hier die geringe Acidität des 2-Nitrophenols wie andererseits die sehr kleine Basizität des 2-Nitranilins erklärt¹⁾.

Die Reihenfolge, in die sich die von uns untersuchten Substituenten bezüglich ihres Einflusses auf die Anlagerungsgeschwindigkeit von Methanol (Wasser) an die kernsubstituierten Carbanile ordnen, ist also, wie schon auf S. 1110 erwähnt, dieselbe wie jene ihres Einflusses auf die Dissoziationskonstanten der Phenylelessigsäuren, der Benzoesäuren, der Phenole und Aniline.

Wir finden diese Reihenfolge aber auch bei zahlreichen anderen Reaktionen wieder, von denen wir an früherer Stelle schon einige aufgezählt haben, und von denen wir daher nur noch wenige erwähnen wollen: die Additions geschwindigkeit von Äthanol an kernsubstituierte Phenylisothiocyanate²⁾, die Additions geschwindigkeiten von org. Halogenverbindungen an Pyridin³⁾ oder an kernsubstituierte Phenyläthylbasen (Amine, Phosphine⁴⁾), die Alkoholyse kernsubstituierter Benzoylchloride⁵⁾, die Hydrolyse kernsubstituierter Benzylchloride⁶⁾ und Tritylchloride⁷⁾, die saure Hydrolyse kernsubstituierter Phenoläther⁸⁾, die Reaktion von 2,4-Dinitro-chlorbenzol mit primären aromatischen Aminen⁹⁾, die Kupplungsfähigkeit, die normale und die durch Licht eingeleitete Hydrolyse der Diazoniumsalze. Die Alkoholyse der Säurechloride unterliegt offenbar denselben Einflüssen wie das Dissoziations-Gleichgewicht kernsubstituierter Säuren; beide sind von der „Acidität“ des Carbonyl-Kohlenstoffs abhängig. Die Hydrolyse-Geschwindigkeit der Phenoläther andererseits ist eine Funktion der Basizität des Sauerstoffs; die Reihenfolge der Substituenten für wachsende Geschwindigkeit ist daher dieselbe wie für wachsende Basen-Konstanten der Aniline, und sie ist dieselbe bei den Hydrolysegeschwindigkeiten der Benzylchloride (und Tritylchloride), bei denen die Lösung des Chlorions umso leichter gelingt, je mehr das die Benzylgruppe tragende Kohlenstoffatom mit Elektronen überladen ist.

Die Übereinstimmung in der Reihenfolge der Substituenten, welche die Anlagerung von Methanol¹⁰⁾ an die Isocyanate und die Amin-Ausbeuten aus deren Umsatz mit Wasser beeinflussen, lässt uns eine entscheidende Bedeutung der Hydratisierungsgeschwindigkeit auf das Schicksal der Isocyanate vermuten, lässt uns vermuten, dass es in erster Linie das unveränderte Isocyanat ist, welches, sei es durch Reaktion mit Amin oder mit Carbaminsäure, zur Bildung

¹⁾ Auch die Stärke der 2-Nitro-benzoesäure und die niedrigen Werte der Dissoziationskonstanten für 2-Nitro-phenylelessigsäure und -propionsäure werden auf das Vorliegen intramolekularer Wasserstoffbrücken zurückgeführt: *Dippy* und Mitarbeiter, Soc. **1937**, 1421, 1427; **1938**, 357.

²⁾ *Browne* und *Dyson*, Soc. **1931**, 3285.

³⁾ *Baker*, Soc. **1936**, 1448 und früher.

⁴⁾ *Davies* und *Lewis*, Soc. **1934**, 1599.

⁵⁾ *Norris* und Mitarbeiter, Am. Soc. **57**, 1415, 1420 (1935); *Olivier*, R. **46**, 516, 609, 861 (1927); **49**, 697, 996 (1930); *Branch* und *Nixon*, Am. Soc. **58**, 2499 (1936).

⁶⁾ *Olivier*, R. **42**, 775 (1923); *Bennet* und *Jones*, Soc. **1935**, 1815; *Norris* Am. Soc. **57**, 1420 (1935).

⁷⁾ *Nixon* und *Branch*, Am. Soc. **58**, 492 (1936).

⁸⁾ *Ghaswalla* und *Donnan*, Soc. **1936**, 1341.

⁹⁾ *Singh* und *Peacock*, C. **1938**, I, 2339.

¹⁰⁾ Entsprechendes gilt übrigens für die Anlagerung anderer Basen, etwa der Trialkylphosphine, -arsine und -amine an Arylsenföle; vgl. *Davies* und *Walters*, Soc. **1935**, 1786.

von Diarylharnstoff Anlass gibt, lässt uns weiterhin erwarten, dass die Bildung des Diarylharnstoffs am besten dadurch unterdrückt werden kann, dass man durch ein stärker nucleophiles (basisches) Reagens als es das Wasser ist, etwa durch Hydroxylion, sehr rasch das Isocyanat aus dem System entfernt:

Diese Folgerung stimmt mit den Beobachtungen *Vallee's*¹⁾ und *Mohr's*²⁾ überein, nach welchen das Carbanil mit Wasser zwar praktisch quantitativ Carbanilid liefert, mit verdünnter (ca. 1-proz.) Natronlauge aber fast ausschliesslich Anilin.

Und sie stimmt mit der Tatsache überein, dass auch alle übrigen in der Tabelle verzeichneten Isocyanate, mit Ausnahme des 3,5-Dinitro-carbanils, unter den von uns gewählten Bedingungen (ca. $\frac{1}{300}$ Mol. in 15 cm³ 2-proz. Kalilauge; Turbinieren) in wenigen Minuten vollständig als Carbamate in Lösung gehen und sich durch Ansäuern quantitativ in die Amine überführen lassen³⁾. Beim 3,5-Dinitrocarbanil blieben zunächst 28 % als Carbaminat ungelöst; auch sie konnten aber durch Ansäuern in 3,5-Dinitranilin verwandelt werden, und nur Spuren von 3,5,3',5'-Tetranitro-carbanilid hatten sich gebildet. Es handelt sich also hier um ein sehr bequemes Verfahren, um unter Vermeidung starker Säuren oder Alkalien in kürzester Zeit von den aromatischen Isocyanat-estern zu den Aminen zu gelangen.

Und weiter verstehen wir, warum das Carbanil dann, wenn es in benzolischer Lösung mit 2-proz. Alkali (stundenlang) verkocht wird⁴⁾, wiederum 98% der Theorie Carbanilid liefert⁵⁾, denn die Löslichkeit des Wassers ist in Benzol so gering, dass sich das Carbanil nur langsam (über, in der wässrigen Phase gelöstes Carbaminat) in Anilin umwandelt, welches letzteres daher vom unveränderten Carbanil vollständig gebunden wird.

Und nun noch einige Erläuterungen zu den einzelnen Versuchsreihen:

Die Ergebnisse der Versuchsreihen 1 und 2 lassen sich, da diese Versuche im heterogenen System sich abspielen, und da uns die Lebensdauer der Carbaminsäuren noch unbekannt ist, nur schwer mit Sicherheit deuten.

¹⁾ A. chim. [8] 15, 337 (1908).

²⁾ J. pr. [2] 71, 146 (1905); vgl. ferner *Hoogstraaten*, R. 51, 414 (1932). Auch *Mohr* schreibt die Erscheinung dem gewaltigen Geschwindigkeitsunterschied zu, mit welchem das Phenylisocyanat aus dem System verschwindet.

³⁾ Es ist uns hierbei nicht gelungen, die freien Carbaminsäuren zu fassen; schon aus der alkalischen Flüssigkeit fallen auf tropfenweisen Zusatz der Säure die freie Amine. Das Kohlendioxyd wird zunächst durch das Alkali gebunden und erst beim Überschreiten des Neutralpunktes freigesetzt. Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass sich in konz. Lauge wieder mit der Konz. der Lauge zunehmende Mengen Carbanilid bilden (*Helv.* 16, 357 (1933)); übrigens hat *Mohr* (*J. pr.* [2] 71, 146 (1905)) die entsprechende Beobachtung bei der Dibenzhydroxamsäure gemacht.

⁴⁾ *Helv.* 16, 357 (1933).

⁵⁾ Ganz entsprechend dem Verhalten von Diphenylketen (*Staudinger*, A. 356, 76 (1907)).

Die Isocyan säure-ester sind in Wasser kaum löslich; sie reagieren dementsprechend alle nur langsam, und die Harnstoffbildung wird wohl auf der Oberfläche der Isocyanate stattfinden. Zunächst scheint es, als müsse sie zur Hauptsache zwischen Isocyanat und Carbaminsäure, also auf dem Reaktionsweg II sich abspielen. Dafür sprechen ja insbesondere die 43% 2,2'-Dinitro-carbanilid, die sich aus 2-Nitro-carbanil und Wasser bilden. Sie können kaum aus Isocyanat und Amin (Reaktionsweg I) in der wässrigen Lösung entstanden sein; denn selbst stundenlanges Verkochen der reinen Verbindungen in Benzol-Toluol führt nicht zum Diarylharnstoff¹⁾. Auch die fast vollständige Umwandlung des 3,5-Dinitro-phenylisocyanats, des 4- und des 3-Nitro-carbanils mit Wasser in die Harnstoff-Abkömmlinge kann nicht mit den Ergebnissen der Versuche in Übereinstimmung gebracht werden, in denen diese Isocyanate mit den ihnen entsprechenden Aminen in Benzol-Toluol verkocht wurden²⁾. Schliesslich würde uns diese Auffassung auch verstehen lassen, warum mit steigender Temperatur (V. 2) und zunehmender Verdünnung (V. 3) die Amin-Ausbeuten wachsen³⁾ (wachsende Hydratisierungsgeschwindigkeit der Isocyanate, zunehmende Zerfallsgeschwindigkeit der Carbaminsäure).

Nun müssen wir aber die eigenartige Tatsache berücksichtigen, dass, wenn wir 2-Nitro-carbanil und 2-Nitranilin in Abwesenheit von Lösungsmitteln miteinander verreiben, das Gemisch schon bei Zimmertemperatur alsbald flüssig wird (Schmelzpunkts-Depression?) und über Nacht zum 2,2'-Dinitro-carbanilid erstarrt. Bei 60° findet der Umsatz schon in 5 Minuten, bei 110° in 2 Minuten statt. Auch 2,4-Dinitro-phenylisocyanat übrigens, das mit Wasser unter den von uns gewählten Bedingungen überhaupt nur 2,4-Dinitranilin liefert, lässt sich durch Zusammenschmelzen mit der äquivalenten Menge 2,4-Dinitranilin bei 120° zum 2,4,2',4'-Tetranitro-carbanilid (Smp. 218°)⁴⁾ umsetzen.

Wir sehen also, dass wir mit Schlussfolgerungen vorsichtig sein müssen; die Bildung des Diarylharnstoffs beim Umsatz der nitrierten Isocyanate kann sehr wohl auch auf diesen Umsatz der Isocyanate mit den (schwer löslichen!) Aminen am Orte ihrer Bildung zurückgeführt werden. Auch diese Deutung würde uns übrigens den starken Abfall der Harnstoff-Ausbeuten in siedendem Wasser oder in wässrigem Aceton erklären, in allen jenen Systemen, mit andern Worten, in denen das Amin leichter löslich ist.

Einige besondere Versuche stützen aber die Annahme, dass die Harnstoff-Bildung auf dem Reaktionsweg II stattfindet:

1. Wird das 3-Nitro-carbanil, das schon mit heissem Wasser 90% der Theorie 3,3'-Dinitro-carbanilid liefert, gleichzeitig mit der äquivalenten Menge 3-Nitranilin behandelt, so entstehen nicht gegen 200% Harnstoff-Derivat (auf die Einwaage an 3-Nitro-carbanil bezogen), sondern nur 112%. Das Isocyanat hat sich also in der Hauptmenge nicht mit dem zur Verfügung stehenden Amin und auch nicht auf dem Wege III umgesetzt, sondern mit der Carbaminsäure.

2. Aus 2-Nitro-phenylisocyanat (0,43 g) und 2-Nitranilin (0,36 g) entsteht, wie erwähnt, beim 1-stündigen Verkochen in 5 cm³ Toluol + 10 cm³ Benzol kein Harnstoff-Derivat; dagegen bilden sich nach Zusatz von 0,5 cm³ Wasser, beim nochmaligen 1-stündigen Verkochen, 19% 2,2'-Dinitro-carbanilid neben 79% 2-Nitranilin. Da Isocyanat und Amin unter den Reaktionsbedingungen nicht reagieren, muss die Harnstoff-Bildung den Reaktionsweg II (oder III) eingeschlagen haben.

Die eigenartige Tatsache, dass 4-Nitro-carbanil (Smp. 57°) mit heissem Wasser mehr Nitranilin liefert als 3,5-Dinitro-carbanil (Smp. 91°) erklärt sich vielleicht aus der Lage ihrer Schmelzpunkte, eher aber, was auch andere Beobachtungen (Verhalten gegen 2-proz. Alkali, S. 1118; Verhalten gegen Salzsäure, S. 1123) erklären würde, aus der äusserst

¹⁾ Vgl. die nachfolgende Mitteilung.

²⁾ Man vergleiche überdies V. 6.

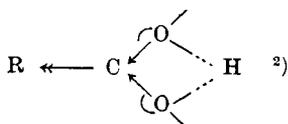
³⁾ Dasselbe gilt für den Umsatz der Azide; Helv. **16**, 352, 364 (1933).

⁴⁾ Vgl. R. **33**, 56, 63 (1914); C **1914**, I, 1644; C. **1930**, I, 745; durch Nitrieren von Carbanilid gewonnen.

geringen Löslichkeit des 3,5-Dinitro-carbanils in Wasser, aus der Begünstigung also der Reaktionswege I und II zum Diarylharnstoff.

Das völlige Verschwinden des Diarylharnstoffs beim Umsatz von 2,4-Di-(und von 2,4,6-Tri-)nitro-phenylisocyanat kann, wenn unsere Deutung des Chemismus der Carbanilid-Entstehung richtig ist, nur so erklärt werden, dass auch der Reaktionsweg II nicht mehr beschritten wird, sei es, dass es an der Anlagerungsgeschwindigkeit der Carbaminsäuren an die unveränderten Isocyanate, sei es an der für den Umsatz notwendigen Lebensdauer fehle.

Dass die Anlagerungsgeschwindigkeit einer Säure an ein Isocyanat mit zunehmender Acidität der Säure abnimmt, zeigten uns schon früher¹⁾ die Anhydrisierungsversuche an Trichloressigsäure und Cyanessigsäure. Die Elektronenformel einer starken Carbonsäure



lässt erkennen, dass die für die Anlagerung an die Isocyanat-Gruppe verantwortlichen³⁾ „basischen“ Carboxyl-Sauerstoffatome sich umso weniger (durch Aufrichtung der Doppelbindung) negativieren können, je grösser die Beanspruchung der Elektronen des Carbonyl-Kohlenstoffs durch den Säurerest ist.

Dasselbe gilt ja auch für die stark sauren Phenole, wie z. B. für die Halogen- und Nitrophenole, von denen die Chlorphenole und das 4-Nitrophenol mit Carbanil noch die Urethane bilden⁴⁾, nicht aber das 2-, das 2,4- und das 2,4,6-Trinitrophenol⁵⁾. Die überdies durch Chelatisierung (vgl. S. 1116 dieser Arbeit) geschwächte Basizität am Hydroxyl-Sauerstoffatom genügt nicht mehr, um sie mit dem Carbonyl-Kohlenstoffatom des Phenylisocyanats zu vereinigen.

Und dasselbe gilt schliesslich für die Anlagerung der β -Dicarbonyl-Verbindungen an Carbanil: Ganz schwach saure benötigen Alkali zur Loslösung des Protons (*Dieckmann*); je saurer aber sie sind, umso leichter tritt Reaktion, auch ohne Alkali, ein, bis bei den Triacylmethanen eine Grenze überschritten wird, jenseits deren mangels Basizität des Anions keine Reaktion mehr stattfindet⁶⁾.

Nun sollte man allerdings bei den solchen stark sauren Carbaminsäuren entsprechend substituierten Isocyanat-estern eine vergrösserte „Acidität“ erwarten; der reaktionsträgeren Carbaminsäure sollte ein reaktionsfähigeres Isocyanat gegenüberstehen. Die Versuche bestätigen das nicht, wohl wegen der schon weiter oben (S. 1116) erwähnten „sterischen“ Hinderungen bei den ortho-nitrierten Isocyanaten.

¹⁾ Helv. 17, 949, 950 (1934).

²⁾ Eigentlich als H-Nebenvalenz-Achtring zu schreiben.

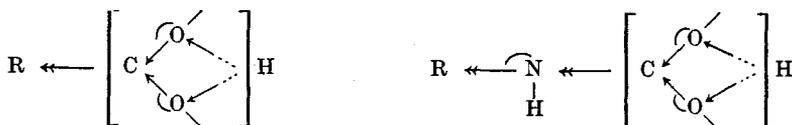
³⁾ Vgl. eine nachfolgende Arbeit.

⁴⁾ Michael, A. 363, 64 (1908).

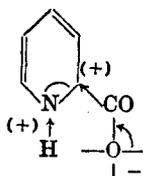
⁵⁾ Gumpert, J. pr. [2] 32, 278 (1885); 31, 119 (1885); Vallée, Bl. [3] 33, 968 (1905); Michael, loc. cit. S. 89. Selbst 2-,3- und 3,5-nitriertes Carbanil reagiert nicht mehr mit Pikrinsäure (Hoeke, R. 54, 505 (1935)). Gleichzeitig wirken dann diese Phenole in wässriger Lösung als starke Säuren so, dass überwiegend Aniliniumsalz entsteht, also eine mit zunehmender Acidität abnehmende Menge Diarylharnstoff (Vallée).

⁶⁾ Michael, B. 38, 27/28 (1905).

Die Annahme geringer Stabilität andererseits der sicherlich recht starken 2-Nitro-, 2,4-Dinitro- und 2,4,6-Trinitro-phenylcarbaminsäuren¹⁾ steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass auch die Trinitrobenzoesäure, die Trichloressigsäure, die Phenoxydichloressigsäure²⁾, alles starke Säuren, ihr Kohlendioxyd leicht verlieren³⁾. Die Analogie lässt sich, ebenso wie die Beziehung zwischen der Stärke der Säure und ihrer Labilität, auf Grund der Elektronenformeln verstehen:



Die Loslösung des Carbonyl-Kohlenstoffs vom Stickstoff wie vom aromatischen Ring wird durch den „basischen“ Charakter des Hydroxyl-Sauerstoffs, durch die Möglichkeit, von ihm unter Ablösung des Protons ein Elektronenpaar zu erhalten, möglich gemacht; der grosse Elektronenzug allein würde, wie das Verhalten der Ester lehrt, nicht genügen. Die Anissäure andererseits, die p-Toluylsäure und die Benzoesäure selbst benötigen, als schwache Säuren, Erhitzen auf hohe Temperaturen, wenn sie, ohne Hilfsstoffe, zur Kohlendioxyd-Abspaltung gezwungen werden; der Zug auf das Bindungsduplett ist nur klein. Man vergleiche hierzu auch die Beobachtung *Lellmann's*⁴⁾, dass die 2- und 4-Oxybenzoesäuren beim Erhitzen mit Salzsäure Phenol liefern, nicht aber die schwächere 3-Oxybenzoesäure, und man beachte die grosse Stabilität der Hydrazin-carbonsäure (Amino-carbaminsäure⁵⁾) einerseits und die Unbeständigkeit der Allophansäure (Carbamidyl-carbaminsäure⁶⁾) andererseits. Bei den Pyridin-carbonsäuren wird das 2-ständige Carboxyl leichter abgespalten als das 3-ständige, trotzdem die α -Picolinsäure die „schwä-



chere“ Säure ist (*Wi. Oswald*). Wasserstoffbindung oder sogar Betain-Bildung befördern die Abspaltung von Kohlendioxyd; der Elektronenzug auf das α -ständige Carboxyl ist viel grösser als auf das β -ständige.

Nur beiläufig sei erwähnt, dass eine ganze Reihe anderer Erscheinungen eine ganz gleichartige Erklärung finden. So z. B. die Beobachtungen *Buning's*⁷⁾ über die leichte

¹⁾ Das hetero-enoide System (*Robinson*, loc. cit., S. 22) besorgt, im Gegensatz zu dem bei den Phenyllessigsäuren vorliegenden System von Bindungen, die Heranführung der Mesomerie bis an die Carboxylgruppe. Über die vermutlich schwache einfache Carbaminsäure siehe *Wegscheider*, M. 37, 425 (1916).

²⁾ v. *Alphen*, R. 46, 144 (1927).

³⁾ Und mit der Tatsache, dass 2- und 4-Nitranilin, im Gegensatz etwa zum Anilin, Schwefelkohlenstoff bei Abwesenheit von Alkali nicht mehr zu addieren vermögen (vgl. *Fry*, R. 52, 1061 (1933); *Raiford*, Am. Soc. 56, 680 (1934)). Die Abspaltung von Schwefelkohlenstoff aus der Phenyl-dithiocarbaminsäure ist, zum Unterschied von jener des Kohlendioxyds aus Benzoesäure, ein reversibler Vorgang.

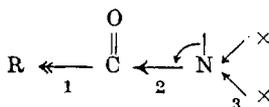
⁴⁾ B. 17, 2720 (1884).

⁵⁾ *Stollé*, B. 37, 4523 (1904).

⁶⁾ *Liebig* und *Wöhler*, A. 59, 294 (1846).

⁷⁾ R. 40, 327 (1921).

Zersetzung 2, 2'-dibrom-substituierter Benzazide, seine Regel überhaupt, wonach in einer Verbindung



(R = 2, 2'-dihalogen-substituiertes Aryl)

die Bindung 2 verstärkt werde, die Bindungen 1 und 3 dagegen geschwächt seien. Die Elektronenformel lässt das sofort erkennen. Ferner lassen sich die Beobachtungen *Lock's*¹⁾ über die Chloralspaltung 2, 4- 2, 6- und 2, 4, 6-kationoid-substituierter Benzaldehyde oder der Zerfall der 2, 4, 6-Trinitrobenzoesäure in konz. Schwefelsäure leicht verstehen.

Das Ergebnis der Versuchsreihe 3, die Zunahme an Amin mit zunehmender Verdünnung der ätherischen Lösung, ist ohne weiteres verständlich, wenn wir bedenken, dass es sich bei der Bildung von Amin um konzentrationsunabhängige, bei jener der Harnstoff-Abkömmlinge aber in jedem Falle um konzentrationsabhängige Reaktionen handelt²⁾.

Unberücksichtigt bleiben müssen vorläufig noch Lösungsmittel-Einflüsse³⁾ auf die einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten, wie sie sich z. B. beim Umsatz von Isocyanat und Amin oder in den Versuchsreihen 4a—c geltend zu machen scheinen.

Die blosse Beschleunigung der Carbaminsäure-Bildung mit zunehmender aktiver Masse des Wassers würde ja im Gegenteil eine Verminderung der Harnstoff-Mengen erwarten lassen. Möglich ist eine Begünstigung des Reaktionsweges II und III infolge Stabilisierung der Carbaminsäure in Lösungsmitteln mit höheren Dielektrizitätskonstanten.

Ausführlicher über die Ergebnisse der Reihen 5 und 7 berichten wir in der nachfolgenden Arbeit. Aufschlussreich sind die Ergebnisse der im homogenen System ausgeführten Versuchsreihe 6. Wenn der gleichzeitige Zusatz von Wasser und der dem Isocyanat äquivalenten Menge des ihm entsprechendenamins zur Aceton-Lösung des Isocyanats die Ausbeute an Diarylharnstoff gegenüber der aus dem Isocyanat allein zu erwartenden verdoppelt⁴⁾, wie im Falle des 4-Methoxy-carbanils und des Carbanils, so wissen wir, dass in diesen Fällen Amin und Isocyanat miteinander reagiert haben, ehe sich Wasser an das Isocyanat anzulagern vermochte; die Reaktionsgeschwindigkeit des Isocyanats mit dem Amin ist viel grösser als mit Wasser⁵⁾⁶⁾. Wenn aber beim 3-, beim 4-Nitro-

¹⁾ B. 66, 1527, 1759 (1933); 68, 1505 (1935); 69, 2253 (1936).

²⁾ Dieselbe Zunahme der Amin-Ausbeute mit zunehmender Verdünnung fanden wir auch beim Verkochen der Azide mit Wasser; Helv. 16, 352, 354 (1933).

³⁾ Vgl. hierzu z. B. *Norris*, Am. Soc. 57, 1415 (1935); *Hammett*, Am. Soc. 59, 100 (1937); *Olivier*, R. 49, 697 (1930).

⁴⁾ Man berücksichtige, dass bei fehlendem Umsatz zwischen Amin und Isocyanat die Harnstoff-Ausbeute 100% nicht überschreiten könnte.

⁵⁾ Man vergleiche hierzu *Vlès*, R. 53, 961 (1934): Phosgen reagiert in wässriger Anilinlösung nur mit dem Anilin; wird aber das Anilin erst nach einer Minute zugegeben, so hat sich das Phosgen schon vollständig mit dem Wasser umgesetzt.

⁶⁾ Auch der Reaktionsweg III käme gegebenenfalls in Frage, ist aber wegen der geringen Bildungsgeschwindigkeit der Carbaminsäuren unwahrscheinlich.

phenylisocyanat und beim 3,5-Dinitro-carbanil in abnehmender Reihe nur noch 72%, 28 und 26% der bei unmittelbarer Reaktion von Isocyanat und Amin zu erwartenden Harnstoff-Mengen entstehen, so erkennen wir gleichzeitig die wachsenden Umsatzgeschwindigkeiten zwischen Isocyanat und Wasser, die absinkende Wahrscheinlichkeit, dass die Carbaminsäure bzw. das fertig gebildete Amin noch unverändertes Isocyanat antreffen, den raschen Zerfall oder die mangelnde Reaktionsfähigkeit der Carbaminsäure mit dem zugehörigen aromatischen Amin und die kleiner werdende Fähigkeit von Amin und Isocyanat, sich zum Diarylharnstoff umzusetzen. Bei den 2-, 2,4- und 2,4,6-Nitro-carbanilen kommt ein Umsatz zwischen Amin und Isocyanat in Lösung überhaupt nicht mehr in Frage.

Zur Versuchsreihe 8 wäre noch folgendes zu ergänzen: Vorversuche lehrten, dass die Isocyanate in feuchtem, Chlorwasserstoff enthaltendem Äther¹⁾ auch nach 5 Tagen zur Hauptsache noch als Carbaminsäurechloride vorliegen.

Aus konz. Lösungen fielen diese Carbaminsäurechloride in Form schöner Krystalle. Beim Eindunsten der Carbanil-Lösung (nach 24 Stunden) wurde wieder viel Phenylisocyanat freigesetzt, beim 2-Nitrophenylisocyanat entstand dabei (wohl aus Isocyanat und Amin in der Schmelze²⁾) 2,2'-Dinitro-carbanilid. Bei allen übrigen Lösungen haben wir die Gegenwart von unverändertem Isocyanat entweder durch Umsatz mit überschüssigem Anilin und Isolierung der gemischten Harnstoffe oder durch Behandeln der Äther-Lösung mit Wasser nachgewiesen.

Über die Diarylharnstoff-Ausbeuten bei den bei Zimmer-temperatur unter Turbinieren ($\frac{1}{4}$ —4 Stunden; der Umsatz vollzieht sich umso rascher, je verdünnter die Säure) ausgeführten Versuchen unterrichtet folgende Zusammenstellung (30 cm³ Säure für 0,5 g Carbanil oder die äquivalente Menge der anderen Isocyanate):

	4-OCH ₃	4-CH ₃	H	3-OCH ₃	3-NO ₂	4-NO ₂	3,5-(NO ₂) ₂	2-NO ₂	2,4-(NO ₂) ₂
36% HCl ³⁾	0				0	Spur	0	0	0
12% HCl					2	4	15		
3,6% HCl	0	0	0 ⁴⁾	0	13	47	61	Spur	0

Die Diarylharnstoffe bilden sich also, wie wir das auch bei den Versuchen mit warmer konz. Salzsäure beobachtet haben (vgl. die Tabelle 1 und Fussnote 28c zu ihr), nur bei jenen Isocyanaten, deren zugehörige Amine eine mittlere Stellung in der Basizitäts-Reihe einnehmen.

¹⁾ Der Äther wurde mit konz. Salzsäure geschüttelt und durch ein äther-feuchtes Filter gegossen.

²⁾ Über diesen Umsatz vgl. S. 1119.

³⁾ Zunächst entstehen die Carbaminsäurechloride, die dann langsam unter Kohlendioxyd-Entwicklung in Lösung gehen; vgl. die Fussnoten 28a—c zur Tabelle 1.

⁴⁾ Bezüglich der Reaktion von Phenylisocyanat mit grösseren Mengen verdünnter Salzsäure vgl. auch *Mohr, J. pr.* [2] 73, 190 (1906).

Während beim Carbanil selbst und den durch Methyl und Methoxyl substituierten Phenylisocyanaten, in stärkeren Säuren auch beim 3-Nitro-phenylisocyanat die durch den Umsatz entstehenden Amine als stärkere Basen sofort in die Aniliniumsalze übergehen, das die Bindung mit dem Isocyanat besorgende Elektronenduplett also besetzt ist, bleiben die schwächeren Basen z. T. frei und können sich, sofern ihre Basizität hierzu noch ausreicht, mit den stark „sauren“, schwerer löslichen und langsamer sich umsetzenden Isocyanaten, oder auch mit den Carbaminsäuren bzw. Carbaminsäurechloriden vereinigen. Auch auf dem Reaktionsweg II könnten sich aus den 4- und 3,5-nitrierten Isocyanaten die zugehörigen Harnstoffe gebildet haben¹⁾.

Wenn man äquivalente Mengen Phenylisocyanat und Anilin in konz. Salzsäure vereinigt, scheidet sich nur das feste Phenylcarbaminsäurechlorid aus. Unter stetiger Kohlendioxyd-Entwicklung geht es, im Verlaufe mehrerer Stunden, als Anilin-chlorhydrat wieder in Lösung. Wird die Salzsäure-Lösung von Carbanil und Anilin nach etwa 5 Minuten mit Wasser auf das vierfache Volumen verdünnt, so löst sich das Säurechlorid; es entsteht aber kein Carbanilid. Selbst wenn man die Konzentration der Säure auf 3,6% herabsetzt, bildet sich in der mehr als 1-proz. Lösung des Anilins beim Turbinieren mit der äquivalenten Menge Carbanil kein Diphenylharnstoff. Die Versuche zeigen sehr deutlich, dass es für die Bildung des Diphenylharnstoffs am freien Anilin mangelt; denn der Geruch nach Carbanil war bei allen Versuchen sehr lang bemerkbar.

Über den Umsatz der Isocyanate mit Methanol schliesslich werden wir, wie schon weiter oben erwähnt, ausführlich und auf Grund genauerer kinetischer Messungen erst später berichten.

Hier sei nur darauf hingewiesen, dass unsere Substituenten-Reihe eine in der Literatur schon beschriebene Beobachtung aufs glücklichste ergänzt, nämlich jene von *Browne* und *Dyson*²⁾, nach denen die Methyl-Gruppe als Substituent im Phenylsenfö die Anlagerung von Äthylalkohol in derselben Reihenfolge zunehmend hemmt, in welcher die Nitrogruppe sie aktiviert, also $H < 3\text{-CH}_3 < 4\text{-CH}_3 < 3,5\text{-(CH}_3)_2 < 2\text{-CH}_3 < 2,4\text{-(CH}_3)_2 < 2,6\text{-(CH}_3)_2 < 2,4,6\text{-(CH}_3)_3$. Wir schliessen daraus, dass die Methylgruppe in derselben Art, nur mit umgekehrtem Vorzeichen, auf die Isocyanat-Gruppe einzuwirken vermag wie die Nitro-Gruppe, dass also auch die Methyl-Gruppe einen kombinierten induktiv-mesomeren Effekt auslösen kann³⁾. Dass der Orthoeffekt der Nitrogruppe sich beim Methyl nicht im selben Ausmass wiederholt⁴⁾, ist nicht weiter verwunderlich. Im übrigen trägt die bei Substitution durch die Nitrogruppe zunehmende Anlagerungsgeschwindigkeit des Äthanol an die Isothiocyanate Schuld daran, wenn beim Umsatz von 3- bzw. 4-Nitranilin mit Schwefelkohlenstoff in alkoholischer Lauge keine Thio-carbanilid-Derivate, sondern nur noch die Dithiocarbaminsäure-ester sich bilden⁵⁾. Für die durch Chlor substituierten Senföle fanden *Browne* und *Dyson* die Reihenfolge der Anlagerungsgeschwindigkeit: $H < 2\text{-Cl} < 4\text{-Cl} < 3\text{-Cl}$, eine Reihenfolge, die nur durch Überlagerung eines kleineren mesomeren Effektes über den induktiven Effekt bedingt sein kann⁶⁾.

Die ganz verschiedenartigen Ausbeuten an Diarylharnstoffen bzw. Arylaminen, die wir beim Behandeln aromatischer Isocyanate mit Wasser im homogenen bzw. im heterogenen System erhalten, die Abhängigkeit ferner von der Konzentration der Isocyanate und des Wassers, wenn wir im homogenen System arbeiten, die Abhängigkeit schliesslich von der Konzentration der verwendeten Säure oder

¹⁾ Vgl. hierzu aber auch S. 1119.

²⁾ Soc. 1931, 3285.

³⁾ Vgl. Fussnote 7, S. 1114.

⁴⁾ Bezüglich der Möglichkeit eines Orthoeffektes bei Methyl- und Methylengruppen siehe S. 1117, Fussnote 1.

⁵⁾ *Fry*, R. 52, 1061 (1933).

⁶⁾ Vgl. S. 1116, Absatz 1.

Lauge machen es möglich, fast in jedem Falle, je nach der Wahl der Versuchsanordnung, aus einem Isocyanat den Diarylharnstoff bzw. das Arylamin herzustellen. Der günstigste Weg, um zum Harnstoff-Abkömmling zu gelangen, ist bei nucleophil (durch Elektronen-Donatoren) substituierten Arylisocyanaten die Behandlung mit Wasser unter beliebigen Bedingungen, vorzüglich aber im heterogenen System mit wenig Wasser, oder aber der Umsatz mit dem zugehörigen Arylamin, bei elektrophil (durch Elektronen-Acceptoren) substituierten Isocyanaten die Behandlung mit kaltem Wasser im heterogenen System oder die Schmelze mit dem zugehörigen Amin (nicht aber deren Umsatz in gemeinsamer Lösung). Die vorteilhaftesten Bedingungen für die Gewinnung der Amine sind: Bei nucleophil substituierten Isocyanaten Verrühren mit ca. 3-proz. Mineralsäure oder mit ca. 2-proz. Alkali mit nachfolgendem Ansäuern des homogen gewordenen Systems; bei elektrophil substituierten Isocyanaten ebenfalls Verrühren mit verdünntem Alkali und nachheriges Freisetzen der Amine aus den Carbaminaten, Verrühren mit konz. Mineralsäuren in der Kälte mit nachfolgendem Erwärmen, oder aber Aufnehmen der Isocyanate in feuchtem Äther oder ca. 1% Wasser enthaltendem Aceton.

Zusammenfassung.

1. Die Reaktionswege, die bei Umsatz aromatischer Isocyanat-säure-ester mit Wasser zum zugehörigen Diarylharnstoff bzw. zum entsprechenden Arylamin führen, wurden systematisch untersucht: a) durch den Umsatz der Isocyanate mit Wasser unter verschiedenartigen Bedingungen; b) durch den Umsatz mit Arylaminen in Benzol-Toluol-Lösung; c) durch den gleichzeitigen Umsatz mit Wasser und Arylamin in Aceton; d) durch den Umsatz mit 2-proz. Kalilauge und mit Salzsäure verschiedenster Konzentration; e) durch den Umsatz mit Methanol. Die Ergebnisse der Versuche werden z. T. in Tabelle 1 (S. 1102) und anschliessend in Worten kurz zusammengefasst. Auf die präparative Bedeutung der Versuche wird hingewiesen (S. 1101, 1118, 1125).

2. Von den zum Diarylharnstoff führenden Reaktionswegen (S. 1107) zeigen jene, die ihn aus unverändertem Isocyanat und schon fertig gebildetem Amin bzw. Carbaminsäure entstehen lassen, die theoretisch zu fordernde Abhängigkeit der Geschwindigkeiten der einzelnen Reaktionsstufen von der Art und Stellung der Substituenten; für die Additionsgeschwindigkeit des Wassers (aus jener des Methanols abgeleitet) an die Isocyanate und für die Umsetzungsgeschwindigkeiten von Arylisocyanat und Arylamin haben wir das durch Versuche belegt. Die Hydratisierungsgeschwindigkeit der Isocyanate ist für die Entstehung von Diarylharnstoff bzw. Arylamin

von entscheidender Bedeutung. Es ist uns in keinem Falle geglückt, die freien Carbaminsäuren zu fassen.

3. Die Anordnung der Substituenten bezüglich ihres Einflusses auf die Anlagerungsgeschwindigkeit von Methanol an die Isocyan-säure-ester wird durch Elektronenformeln gedeutet und diese An-ordnung mit jener bei anderen im Schrifttum beschriebenen Seiten-ketten-Reaktionen und mit ihrem Einfluss auf die Dissoziations-konstanten der kernsubstituierten Benzoesäuren, Phenyllessigsäuren, Aniline und Phenole verglichen (S. 1109—1118). In allen Fällen ergibt sich völlige Übereinstimmung und damit die Möglichkeit, eine grosse Zahl von Reaktionsgeschwindigkeiten und Gleichgewichtskonstanten in ihrer Abhängigkeit von der Art und der Stellung der Kernsubsti-tuenten zu verstehen und den Chemismus der ihnen zu Grunde liegende Vorgänge zu erkennen.

4. Das 2-Nitrocarbanil ist „sterisch“ gehindert, und zwar sowohl in seinem Umsatz mit Methanol (Wasser) wie bei der Reaktion mit Aminen. Sein Verhalten wird begründet, und es wird auf entspre-chende Ergebnisse an anderen o-substituierten Verbindungen hin-gewiesen (S. 1116).

5. Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen werden be-sprochen (S. 1118—1124) und es wird u. a. eine Deutung dafür ge-geben, warum 2,4-Di- und 2,4,6-Trinitro-carbanilid auf keinem der besprochenen Reaktionswege zu entstehen vermögen.

6. Das 2,4-Dinitro-carbanil gibt mit Wasser unter allen von uns untersuchten Reaktionsbedingungen nur 2,4-Dinitranilin. 2-Ni-tro-carbanil und 2,4-Dinitro-carbanil können mit den zugehörigen Arylaminen durch Zusammenschmelzen zur Reaktion gebracht werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.
