

## Studien auf dem Gebiet der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation.

IX. Mitteilung: Zum Nachweis von Dimethylenätherbrücken  
in Carbamid-Formaldehyd-Kondensaten.

Von

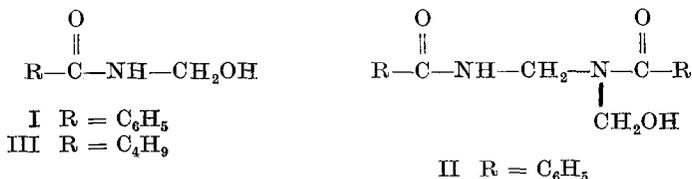
**G. Zigeuner, K. Voglar und R. Pitter.**

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

(Eingelangt am 25. September 1954.)

Bei Kondensation von substituierten Harnstoffen mit Formaldehyd in wäßrigem Alkali entstehen Biscarbamidomethyläther. Die Struktur derselben ergibt sich aus ihrem Verhalten gegenüber Alkoholen und wenig Salzsäure, wobei die Biscarbamidomethyläther in zwei Moleküle Methylolharnstoffalkyläther gespalten werden.

Wie schon *A. Einhorn*<sup>1</sup> gezeigt hat, treten bei Veränderung des N-Methylolbenzamides I und anderer N-Methylolsäureamide Verbindungen auf, welche aus 2 Molen Säureamid und 2 Molen Formaldehyd aufgebaut sind und nach *Einhorn*<sup>1</sup> Methylolmethylen-Struktur (z. B. Methylol-methylen-dibenzamid II) aufweisen sollen. *G. Zigeuner* und Mitarbeiter<sup>2</sup> untersuchten diese Erscheinung am Beispiel der Veränderungsprodukte des N-Methylolbenzamides I<sup>3</sup> und N-Methylolisovaleramides III

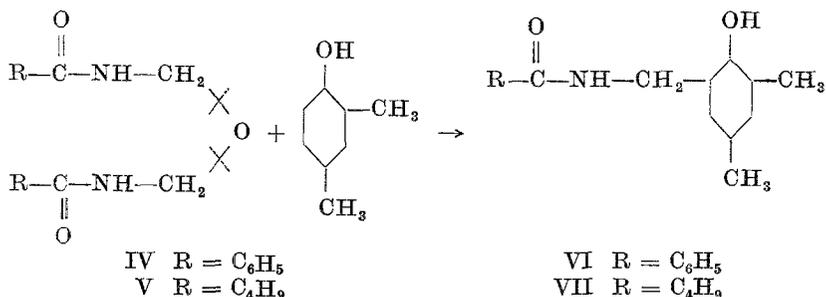


<sup>1</sup> *A. Einhorn*, Ann. Chem. **343**, 207 (1905).

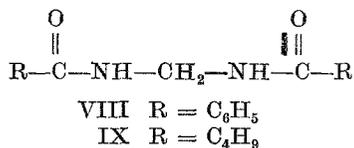
<sup>2</sup> *G. Zigeuner, W. Knierzinger und K. Voglar*, Mh. Chem. **82**, 847 (1951).

<sup>3</sup> Die Untersuchungsergebnisse über das reaktive Verhalten des N-Methylolbenzamides und seiner Veränderungsprodukte wurden bisher nicht veröffentlicht und werden im exper. Teil dieser Arbeit nachgetragen.

und stellten fest, daß es sich hier um Bisacyl-amido-methyläther IV und V handelt. Die Verbindungen IV und V werden nämlich durch



2,4-Dimethylphenol im sauren Medium in 2 Moleküle N-Oxybenzylacylamid VI und VII gespalten, während die  $\text{CH}_2\text{-N}$ -Bindungen der Methylen-bisacyl-amide VIII und IX bei gleicher Behandlung unter denselben Bedingungen nicht verändert werden und daher auch die  $\text{CH}_2\text{-N}$ -Bindungen von Methylolmethylen-Verbindungen II gegenüber 2,4-Dimethylphenol stabil bleiben müßten.



Auch bei Umsetzung von substituierten Harnstoffen mit Formaldehyd im alkalischen Medium bilden sich nach *Einhorn*<sup>4</sup> Methylolmethylen-Verbindungen (z. B. Methylol-methylen-bisäthyl-harnstoff, Methylol-methylen-diurethan), welche nach Ansicht von *G. Zigeuner* und Mitarbeiter<sup>2</sup> als Verbindungen mit Dimethylenäther-Struktur anzusehen sind.

Die Synthese der Methylol- bzw. Dimethylenäther-Verbindungen des Äthylharnstoffes bzw. des Urethans erwies sich jedoch als zeitraubend und verlustreich; daher wurden zunächst die leichter darstellbaren Formaldehyd-Umsetzungsprodukte des N-Phenyl- und N-p-Tolylharnstoffes einer näheren Untersuchung zur weiteren Klärung der Frage zwischen Methylol-methylen- und Dimethylenäther-Struktur unterworfen. Verschiedene Teilergebnisse dieser Versuchsreihe wurden schon in früheren Mitteilungen niedergelegt<sup>2</sup>. So konnte gezeigt werden, daß sich beim Erhitzen von äquimolaren Mengen Phenylharnstoff und Formaldehyd in wäßrigem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  auf dem Wasserbad ein aus 2 Molen Phenylharnstoff und 2 Molen Formaldehyd aufgebautes Kondensat XII bildet, welches

<sup>4</sup> *A. Einhorn*, Ann. Chem. **361**, 113 (1908).



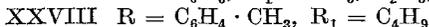
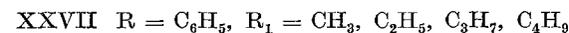
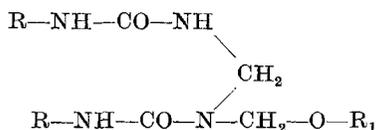






harnstoff XXV gegenüber einer Methanol-Salzsäure-Mischung derselben Konzentration, wie sie bei Umsetzung der Methylenverbindung XVI angewendet wurde, untersucht. Hier zeigte sich, daß die Reaktion der  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Harnstoffes XXV mit der  $\text{CH}_2$ -O-Bindung des Äthers XX zum Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen in so untergeordnetem Ausmaß verläuft, daß sie bei einer allfälligen Spaltung des Methylenbiscarbamids XVI in den Äther XX und den Harnstoff XXV nicht ins Gewicht fallen könnte. Ebenso würden sich die Äther XXI und XXIV sowie die Harnstoffe XXV und XXVI bei Krackung der Methylenbiscarbamide XVI und XVII durch das Äthanol- bzw. Butanol-Salzsäure-Gemisch verhalten. Bei Angriff der  $\text{CH}_2$ -N-Bindungen der Methylenkörper XVI und XVII durch die Alkohol-Salzsäure-Gemische müßten also die Äther XX, XXI und XXIV sowie die Harnstoffe XXV und XXVI isolierbar sein. Das Fehlen der Äther XX, XXI und XXIV und der substituierten Harnstoffe XXV und XXVI in den Endprodukten der Behandlung der Methylenharnstoffe XVI und XVII mit Alkoholen und wenig Salzsäure sowie die quantitative Rückgewinnung der Verbindungen XVI und XVII bei diesen Umsetzungen beweisen die Stabilität der  $\text{CH}_2$ -N-Bindungen in den Methylenharnstoffen XVI und XVII gegenüber den angewendeten Alkohol-Salzsäure-Gemischen unter den angegebenen Bedingungen.

Bei Vorliegen einer Methylol-methylen-struktur (XVIII und XIX) in den durch Kondensation der Harnstoffe XXV und XXVI mit Formaldehyd im wäßrigen Alkali entstehenden Verbindungen würden nach den obigen Ergebnissen nur die  $\text{CH}_2$ -O-Bindungen der Methylolgruppen unter Verätherung durch das Alkohol-Salzsäure-Gemisch angegriffen werden; die  $\text{CH}_2$ -N-Bindungen müßten stabil bleiben. Als Reaktionsprodukte entstünden die Alkoholäther XXVII und XXVIII.



Noch wahrscheinlicher als der eben diskutierte Reaktionsablauf der Einwirkung von Alkohol-Salzsäure-Gemischen auf die Methylol-methylenkörper XVIII und XIX dürfte folgender Verlauf der eben genannten Umsetzungen sein: wie in einer späteren Mitteilung noch ausführlich berichtet werden soll, werden tertiär gebundene Methylolgruppen (diese liegen ja auch in den Methylol-methylenkörpern XVIII und XIX vor) in Umsetzungsprodukten des Harnstoffes mit Formaldehyd bei Ein-

wirkung von Methanol und wenig Salzsäure in Form von Formaldehyd abgespalten, sofern nicht Stabilisierung zum Uronring eintritt. Bei analoger Reaktivität der Methylol-methylen-Verbindungen XVIII und XIX würden mangels einer Ringschlußmöglichkeit zu einem Uronring die tertiären Methylolgruppen bei Einwirkung des Alkohol-Salzsäure-Gemisches unter Bildung der Methylendiharnstoffe XVI und XVII eliminiert. Die letzteren Verbindungen XVI und XVII wären unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen stabil und müßten in den Endprodukten der Reaktion aufscheinen.

In sämtlichen der untersuchten Fälle konnten weder die dem erst-diskutierten Reaktionsverlauf entsprechenden Methylolmethylenäther XXVII und XXVIII noch die der zweiten angeführten Reaktionsfolge entsprechenden Methylendicarbamide XVI und XVII nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann daher über die Reaktion von Formaldehyd mit dem Phenylharnstoff XXV bzw. dem p-Tolylharnstoff XXVI gesagt werden: Die Umsetzung der Harnstoffe XXV und XXVI mit Formaldehyd und NaOH führt im alkoholischen Medium zu den N-Methylol-Verbindungen X und XI, während im wäßrigen  $K_2CO_3$  nicht Methylol-methylen-Verbindungen XVIII und XIX, sondern Dimethylenäther XII und XIII entstehen. Diese werden, ebenso wie die Methylol-Verbindungen X und XI, durch Alkohole und wenig Salzsäure zu den Methylolharnstoff-alkyläthern XX bis XXIV umgesetzt. Hingegen reagieren die  $CH_2$ -N-Bindungen der Methylenbiscarbamide XVI und XVII unter gleichen Bedingungen nicht mit Alkohol-Salzsäure-Gemischen der gleichen Konzentration.

Die hier angeführten Ergebnisse bestätigen die schon früher<sup>2</sup> aus den Resultaten der Xylenolspaltung abgeleiteten Aussagen über die Dimethylenäther-Struktur der im alkalischen Medium aus 2 Molen subst. Carbamid und 2 Molen Formaldehyd entstehenden Kondensate (XII, XIII).

### Experimenteller Teil.

#### 1. N-2-Oxy-3,5-dimethyl-benzyl-benzamid VI.

1,2 g 2,4-Dimethylphenol wurden in 15 ccm mit HCl gesättigtem Alkohol gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 1,5 g Methylolbenzamid I versetzt, wobei nach einiger Zeit Lösung des Gemisches eintrat. Nach 24 Stdn. wurde auf Eis gegossen; das hier anfallende klebrige Reaktionsprodukt erstarrte nach 2 Stdn. kristallin. Aus wäßr. Alkohol wurden Nadeln mit einem Schmp. von  $122^\circ$  erhalten.

$C_{16}H_{17}O_2N$ . Ber. N 5,49. Gef. N 5,42.

#### 2. Spaltung des Bisbenzamidomethyläthers IV mit 2,4-Dimethylphenol.

1,22 g 2,4-Dimethylphenol wurden in 15 ccm Alkohol. Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 1,42 g Bisbenzamidomethyläther IV

versetzt, wobei nach längerer Zeit Auflösung eintrat. Nach 24 Stdn. wurde auf Eis gegossen und das entstandene Oxybenzylbenzamid VI wie oben aufgearbeitet. Schmp. und Mischschmp. mit dem nach Punkt I erhaltenen Präparat 122°.

### 3. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol auf das Methylendibenzamid VIII.

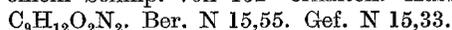
Zu einer Lösung von 1 g 2,4-Dimethylphenol in alkohol. Salzsäure wurde unter Kühlung allmählich 1 g Methylendibenzamid VIII hinzugegeben und nach 24 Stdn. auf Eis gegossen, wobei sich das Methylendibenzamid unverändert abschied. Lange Nadeln mit Schmp. 220°. Der Mischschmp. mit einem nach *Einhorn*<sup>1</sup> dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

### 4. N-Methylol-N'-phenyl-carbamid X.

10 g Phenylharnstoff wurden in 50 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3,3 g Paraform und 1 g NaOH in 50 ccm Methanol versetzt. Nach 15 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, wobei sich bei einzelnen Ansätzen bereits Teile der Methylolverbindung X abschieden. Nach Eindunsten des Reaktionsansatzes wurde aus Wasser umkristallisiert und Stäbchen mit einem Schmp. von 127° erhalten. Der Mischschmp. mit dem früher<sup>2</sup> dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

### 5. Umsetzung des Methylolphenylharnstoffes X mit Alkoholen und wenig Salzsäure.

a) 1,55 g Methylolverbindung X wurden mit 100 ccm Methanol und 0,45 ccm konz. Salzsäure bei 20° übergossen, wobei augenblicklich Lösung eintrat. Nach 10 Min. wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und im Vak. bei 35° eingedunstet. Durch Umkristallisieren aus Benzol wurde der Methyläther XX in Stäbchen mit einem Schmp. von 132° erhalten. Ausbeute 83%.



b) Durch Einwirkung von Äthanol auf die Methylolverbindung X wurde in analoger Weise der Äthyläther XXI erhalten. Aus Wasser Stäbchen vom Schmp. 112 bis 113°. Ausbeute 86%.



c) Bei Reaktion von 1 g Methylolverbindung X mit einem Gemisch von 40 ccm i-Propanol und 0,3 ccm HCl konz. trat alsbald bei einer Reaktionstemp. von 25° Lösung ein. Nach 7 Min. wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, vom abgeschiedenen anorganischen Salz filtriert und im Vak. eingedunstet. Nach Anreiben des Rückstandes mit Benzol wurde aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 110 bis 113°. Ausbeute 84% an Methylol-phenyl-harnstoff-isopropyläther XXII.



d) 2 g Methylolphenylharnstoff X wurden mit einem auf 50° vorgewärmten Gemisch von 50 ccm n-Butanol und 0,6 ccm konz. HCl versetzt, wobei unter Schütteln Lösung eintrat. Nach 10 Min. wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, das anorganische Salz abfiltriert und im Vak. eingedunstet. Durch Umkristallisieren aus Alkohol entstanden Nadeln des Methylol-phenyl-harnstoff-n-butyläthers XXIII. Schmp. 84 bis 85°. Ausbeute 86%.



Als Nebenprodukt entstand infolge der Reaktionsträgheit des n-Butanols in geringer Menge (0,25 g) Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.

6. *Einwirkung von Alkoholen und wenig Salzsäure auf den Bisphenylcarbamido-methyläther XII.*

a) 2 g Bisphenyl-carbamido-methyläther XII wurden 5 Min. mit einem Gemisch von 100 ccm Methanol und 0,5 ccm HCl konz. bei 30° geschüttelt, wobei alsbald Lösung eintrat. Hierauf wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, filtriert und im Vak. eingedunstet. Der Methyläther XX fiel in einer Ausbeute von 90% an und wurde mehrmals aus Benzol umkristallisiert. Stäbchen mit einem Schmp. von 132°. Mischschmp. mit dem unter Punkt 5 a dargestellten Präparat 132°.

b) 0,6 g Äther XII wurden bei 25° mit einem Gemisch von 50 ccm Äthanol und 0,3 ccm HCl konz. versetzt, wobei alsbald Lösung eintrat. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute an N-Methylolphenyl-harnstoff-äthyläther XXI 81%. Schmp. 112 bis 113°. Mischschmp. mit dem unter Punkt 5 b erhaltenen Präparat: 112 bis 113°.

c) 1 g der Verbindung XII wurde bei 40° mit einem Gemisch von 50 ccm i-Propanol und 0,3 ccm HCl konz. übergossen. Nach kurzer Zeit trat Lösung ein. Nach 7 Min. wurde der Ansatz wie oben aufgearbeitet. Ausbeute an Methylol-phenyl-harnstoff-i-propyläther XXII 87%. Schmp. und Mischschmp. mit dem nach Punkt 5 c erhaltenen Äther XXIII 110 bis 113°.

d) 2 g Bisphenyl-carbamido-methyläther XII wurden auf dieselbe Art wie die Methylolverbindung X der Einwirkung von Butanol-HCl unterworfen. Der Methylol-phenylharnstoff-n-butyläther XXIII entstand in einer Ausbeute von 89%. Schmp. und Mischschmp. mit dem unter Punkt 5 d erhaltenen Präparat 84 bis 85°. Auch hier entstand infolge der Reaktionsträgheit des n-Butanols in geringer Menge (0,1 g) Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.

7. *Einwirkung von Methanol und wenig Salzsäure auf den Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI.*

0,5 g Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI wurden 30 Min. mit einem Gemisch von 25 ccm Methanol und 0,3 ccm konz. Salzsäure bei 30° geschüttelt, dann mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und eingedunstet. 0,45 g an Ausgangsmaterial XVI wurden unverändert zurückerhalten.

Bei Behandlung der Verbindung XVI mit Äthanol-Salzsäure derselben Konzentration trat ebenfalls keine Veränderung der Methylenverbindung XVI ein. ]

8. *Verhalten eines Gemisches von Methylol-phenyl-harnstoff-methyläther XX und Phenylharnstoff XXV gegenüber Methanol-HCl.*

0,3 g Äther XX und 0,2 g Phenylharnstoff XXV wurden 30 Min. mit 25 ccm Methanol und 0,3 ccm konz. Salzsäure bei 30° geschüttelt. Nach dem Neutralisieren mit NaHCO<sub>3</sub> wurde filtriert und eingedunstet. Es entstand weniger als 0,05 g Methylen-bisphenyl-harnstoff XVI. Im Filtrat nach der Verbindung XVI konnte der Großteil der Ausgangskörper XX und XXV unverändert zurückerhalten werden.

9. *N-Methylol-N'-p-tolyl-harnstoff XI.*

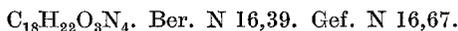
10 g p-Tolylharnstoff wurden mit 3,3 g Paraform und 1 g NaOH in 40 ccm Methanol 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Neutralisieren

mit  $\text{CO}_2$  schied sich die Methylolverbindung XI bereits teilweise aus. Der Kristallbrei wurde im Vak. zur Trockene eingedunstet und die Verbindung XI durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt. Nadeln, Schmp. 134 bis 136°.



10. *Bis-p-tolyl-carbamido-methyläther XIII.*

10 g p-Tolylharnstoff wurden mit 12 ccm Formalin und 0,7 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  am Wasserbad gelöst, wobei sich nach wenigen Minuten die Verbindung XIII kristallin abschied. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und aus Pyridin-Wasser umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 190°.



11. *Methylenbis-p-tolyl-harnstoff XVII.*

2 g p-Tolylharnstoff wurden am Wasserbad in 10 ccm 25%igem Formalin gelöst und mit einem Tropfen konz. HCl versetzt, wobei sich die Verbindung XVII in Plättchen abschied. Hierauf wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 223 bis 225°.



12. *Einwirkung von n-Butanol und Salzsäure auf die Methylolverbindung XI.*

Die Umsetzung wurde wie unter Punkt 5 d durchgeführt. Ausbeute an Äther XXIV 83%. Schmp. 97 bis 99°.



Auch hier entstanden infolge der Reaktionsträgheit des Butanols geringe Mengen (0,22 g) Methylenverbindung XVII.

13. *Einwirkung von Butanol-HCl auf den Bis-p-tolyl-carbamido-methyläther XVII.*

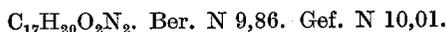
Durchführung wie unter Punkt 6 d. Ausbeute an Äther XXIV 87%. Hier entstanden ebenfalls geringe Mengen (0,15 g) Methylenverbindung XVII.

14. *Einwirkung von Butanol-HCl auf die Methylenverbindung XVII.*

Die Verbindung XVII wird durch ein Butanol-HCl-Gemisch (Konzentration und Temperatur wie bei Punkt 6 d) nicht verändert.

15. *Oxybenzylverbindung XV.*

a) 1 g Methylolverbindung XI wurde mit 6 ccm 2,4-Dimethylphenol und 10 ccm Ameisensäure 2 Stdn. auf 50° erhitzt, anschließend in Wasser gegossen und wasserdampfdestilliert. Aus Benzol wurden Blättchen mit einem Schmp. von 175° erhalten.



b) 0,4 g Äther XIII wurden mit 2 g 2,4-Dimethylphenol und 5 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen und anschließend wie oben aufgearbeitet. Das Oxybenzylcarbamid wurde aus Benzol mit einem Schmp. von 175° erhalten. Der Mischschmp. mit dem nach a erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

c) 0,4 g Methylenharnstoff XVII wurden mit 2 g 2,4-Dimethylphenol und 5 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen und anschließend wie oben aufgearbeitet. Die Oxybenzylverbindung XV wurde aus Benzol in Blättchen vom Schmp. 175° erhalten. Mischschmp. mit dem nach a erhaltenen Produkt 175°.

*16. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol und Ameisensäure auf den Bisbenzamidomethyläther IV.*

0,5 g Ätherverbindung IV wurden mit 5 ccm Ameisensäure und 2 ccm 2,4-Dimethylphenol 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, anschließend in Wasser gegossen und das überschüssige Xylenol mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand wurde aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, wobei das Oxybenzylbenzamid VI in Nadeln mit einem Schmp. von 122° anfiel. Mischschmp. mit dem nach I erhaltenen Produkt 122°.

*17. Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol und Ameisensäure auf das Methylen-dibenzamid VIII.*

0,5 g Methylenverbindung VIII wurden mit 5 ccm Ameisensäure in 2 ccm 2,4-Dimethylphenol 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen, anschließend in Wasser gegossen und wasserdampfdestilliert. Das Methylen-dibenzamid wurde unverändert zurückerhalten.