

Studien auf dem Gebiete der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation.

XI. Mitteilung: Über Methylenharnstoffe.

Von

G. Zigeuner, R. Pitter, H. Berger und H. Rauch.

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

(Eingelangt am 3. Dezember 1954.)

Es wird die Weiterreaktion des Methyldiharnstoffes zu Methylenharnstoffen untersucht und der Mechanismus derselben diskutiert. Die im sauren Medium aus Harnstoff und Formaldehyd entstehenden Methylenharnstoffe weisen lineare Struktur auf. Die Ansichten einer Reihe von Autoren über die Konstitution der Methylenharnstoffe werden richtiggestellt.

Nach *Kadowaki*¹ entsteht bei der Kondensation von Harnstoff mit wenig Formaldehyd im sauren Medium der Methyldiharnstoff I; dieser reagiert beim Stehen in wäßriger Säure zu einem Gemisch von Methylenharnstoffen weiter. *G. Zigeuner* und *K. Voglar*² nahmen an, daß es sich bei der von *Kadowaki*¹ beobachteten Umwandlung des Methyldiharnstoffes I um eine intermolekulare Krackreaktion handelt, bei welcher die CH_2 -N-Brücke eines Methyldiharnstoffmoleküls Ia durch die NH_2 -Gruppe eines weiteren Methyldiharnstoffmoleküls Ib unter Bildung von linearen Methylenharnstoffen und Eliminierung von Harnstoff gespalten würde.

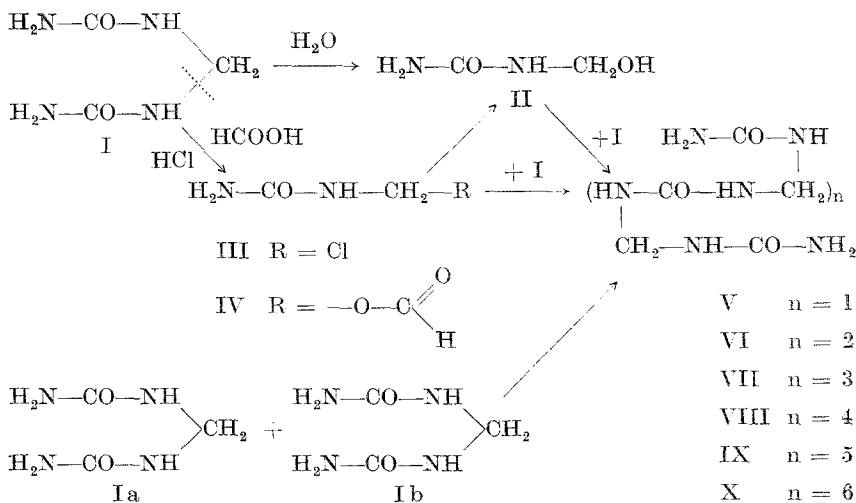
In weiteren Arbeiten, die den Autoren zur Zeit der Abfassung der zitierten Veröffentlichung nicht bekannt waren, befaßte sich *Kadowaki*³ mit dem Verhalten des Methyldiharnstoffes I in wäßriger Säure; in

¹ *H. Kadowaki*, Bull. Chem. Soc. Japan **11**, 248 (1936).

² *G. Zigeuner* und *K. Voglar*, Mh. Chem. **82**, 494 (1951).

³ *H. Kadowaki*, Rept. Imp. Ind. Res. Labor., Osaka, Japan **7**, Nr. 6 (1926); **13**, Nr. 6 (1932); **14**, Nr. 11 (1934); **16**, Nr. 6 (1935).

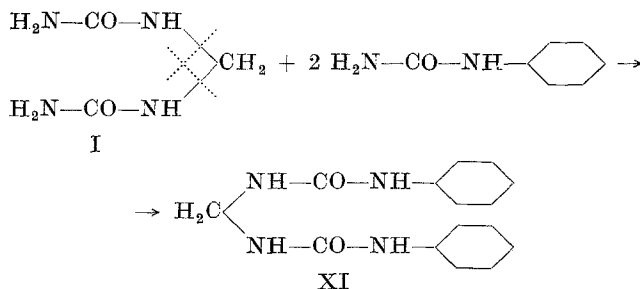
diesem Medium wird der Methylendiharnstoff I zu Monomethylolharnstoff II und Harnstoff hydrolysiert; aus dem Methylendiharnstoff I und Monomethylolharnstoff II soll sich dann der Dimethylentriharnstoff V und die weiteren Methylenharnstoffe VI bis VIII bilden.



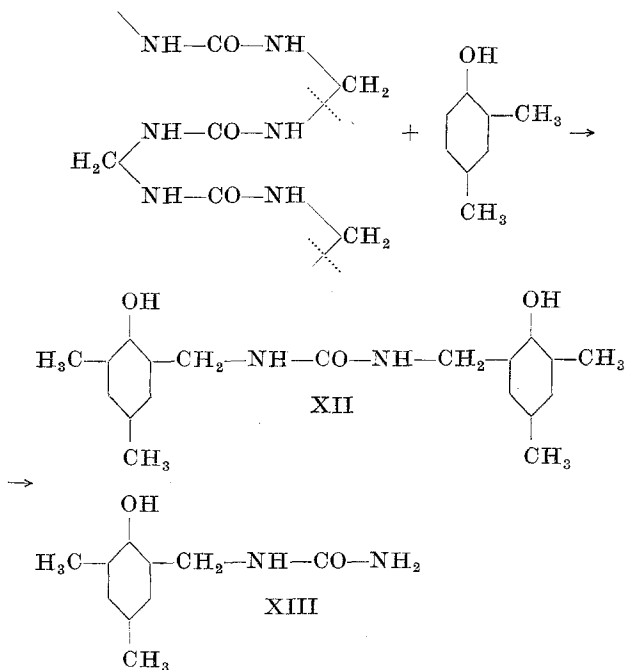
Es wird bei der von *Kadowaki*^{1, 3} beobachteten Veränderung des Methylendiharnstoffes I in wäßriger Säure weitgehend von der Konzentration des Methylendiharnstoffes I in diesem Medium abhängen, ob hier die von *Kadowaki*^{1, 3} angenommene Hydrolyse oder der von *G. Zigeuner* und *K. Voglar*² diskutierte intermolekulare Verdrängungsvorgang eintritt⁴. Bei geringen Methylendiharnstoff-Konzentrationen dürfte die Hydrolyse nach *Kadowaki*^{1, 3}, bei höherer Konzentration der Verdrängungsvorgang nach *G. Zigeuner* und *K. Voglar*² in den Vordergrund treten.

Um zu beweisen, daß eine Reaktion des Methylendiharnstoffes I zu linearen Methylenharnstoffen V bis VIII auch ohne Hydrolyse verlaufen kann, haben wir zunächst das reaktive Verhalten seiner NH—CH₂—NH-Brücke gegenüber Phenylharnstoff in wasserfreier Ameisensäure untersucht und hier festgestellt, daß das Methylenbiscarbamid I in einer

⁴ Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine anionische Verdrängung, bei welcher die CH₂—N-Bindungen des Methylendiharnstoffes I durch die anwesende Säure so weitgehend polarisiert werden, daß eine Ablösung derselben durch NH₂-Gruppen möglich ist. Andererseits wäre auch denkbar, daß die CH₂—N-Bindungen durch die Salzsäure unter intermediärer Ausbildung einer sehr reaktiven Chlormethylverbindung III (bei Verwendung von Ameisensäure IV) gespalten würden, wobei dann diese augenblicklich mit dem Carbamid I zu den Methylenharnstoffen V bis VIII weiterreagiert. In analoger Weise wird die von *Kadowaki*^{1, 3} beobachtete Hydrolyse verlaufen.



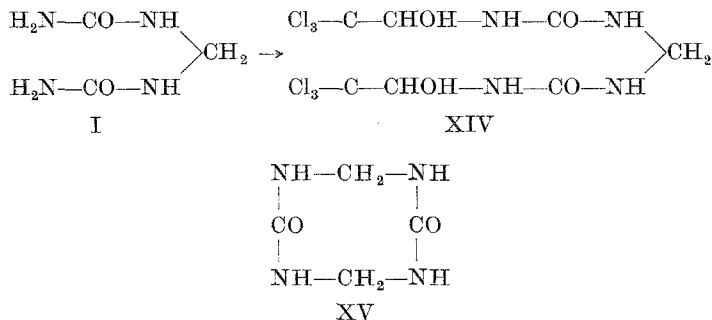
rasch verlaufenden Abbaureaktion in den Methylendisphenylharnstoff XI übergeführt wird. Der Methylendiharnstoff I selbst wird in absoluter Ameisensäure in einen linearen Methylharnstoff umgewandelt; die Konstitution dieser Verbindung ergibt sich aus dem Verhalten gegenüber 2,4-Dimethylphenol im sauren Medium, wobei sich lediglich das lineare N,N'-Bis-(2-oxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid XII neben dem Mono-(2-oxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid XIII bildet.



Wie ein weiteres Experiment zeigt, ist zur Reaktion des Methylendiharnstoffes I zu linearen Methylharnstoffen die Anwesenheit von Säure nicht unbedingt erforderlich. Wird nämlich der Methylendiharnstoff I auf 180° erhitzt, so tritt Bildung des Tetramethylenpentaharn-

stoffes VII ein. Die beiden letztgenannten Veränderungen des Methylendiharnstoffes I verlaufen nach dem von *G. Zigeuner* und *K. Voglar*² angenommenen Krackschema.

Um die NH₂-Gruppen des Methylendiharnstoffes I zu charakterisieren, haben wir diesen mit Chloral zum N,N'-Bis-(β-trichlor-α-oxyäthyl)-



methylendicarbamid XIV übergeführt⁵ (vgl. *O. Jakobsen*⁶, *N. G. S. Coppin* und *A. W. Titherley*⁷ sowie *F. Fürst*⁸ über die Umsetzung von Harnstoff mit Chloral). Es dürfte möglich sein, auch die NH₂-Gruppen in anderen Harnstoff-Formaldehyd-Kondensaten mit Hilfe der Umsetzung derselben mit Trichloracetaldehyd zu den entsprechenden Chloralverbindungen zu erfassen.

Verschiedene Veröffentlichungen beschäftigen sich mit der Aufklärung der Konstitution der bei Umsetzung von Harnstoff und Formaldehyd im sauren Medium entstehenden Methylenharnstoffe. Wir haben nach den Angaben einiger Autoren die von diesen zuerst dargestellten Methylenharnstoffe synthetisiert und mit Hilfe der Xylenolspaltung (Bisoxymethylcarbamid XII, Monoxybenzylcarbamid XIII) festgestellt, daß es sich hier um lineare Verbindungen handelt, in welchen die Carbamidreste durch Methylenebrücken verknüpft sind⁵. Als Kettenabschluß fungieren je nach der Menge des eingesetzten Formaldehyds bzw. dem pH der Lösung NH₂-Gruppen oder Methylolgruppen. Mit dem Auftreten von Ätherbrücken ist nach unseren bisherigen Erfahrungen (Modellversuche) in diesen Methylenharnstoffen nicht zu rechnen.

Wie aus den Analysenwerten hervorgeht, ist das Molekulargewicht der untersuchten Methylenharnstoffe gering⁹ (Tetramethylen-pentaharnstoff VII bis Heptamethylen-oktaharnstoff X). Diese Tatsache ist

⁵ *H. Berger*, Dissertation, Universität Graz (1952).

⁶ *O. Jakobsen*, Ann. Chem. **157**, 247 (1871).

⁷ *N. G. S. Coppin* und *A. W. Titherley*, J. Chem. Soc. London **105**, 34 (1914).

⁸ *F. Fürst*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1188 (1914).

⁹ Vgl. *H. Rauch*, Dissertation, Universität Graz (1953).

dadurch erklärbar, daß schon niedrigmolekulare Methylenharnstoffe im Bildungsmedium (wäßrige Säure) sehr schlecht löslich sind.

Nach *Dixon*¹⁰ bildet sich bei Umsetzung von Harnstoff mit Formaldehyd (Molv. 0,7:1) bei pH 1 der Sechsring XV. Die *Dixonsche*¹⁰ Auffassung ist nicht zutreffend, vielmehr entsteht hier der Tetramethylen-pentaharnstoff VII. Ebenso entspricht die von *Scheibler*, *Trostler* und *Scholz*¹¹ gegebene Methylenharnstoff-Formel XVII nicht den Tatsachen, da eine Verbindung XVII bei Umsetzung mit 2,4-Dimethylphenol in das asym. Bisoxymethylcarbamid XVIII überführt werden würde, während der nach *Scheibler*¹¹ gewonnene Methylenharnstoff bei Umsetzung mit Xylenol nur das Bis- (XII) und Monoprodukt XIII liefert. Auch ist die von *Scheibler*, *Trostler* und *Scholz*¹¹ gegebene Formulierung, nach welcher die Umwandlung des Monomethylolharnstoffes II über eine Azomethinverbindung XVI unter anschließender Polymerisation derselben zum Körper XVII führen soll, unrichtig, da es sich bei der Methylenharnstoffbildung um eine echte Kondensation (Reaktion von NH₂-Gruppen mit Methylolen usw.) handelt; die Ausbildung der Azomethinverbindung XVI ist schon infolge der Reaktionsträgheit des an der NH-Gruppe der Methylolverbindung II sitzenden Wasserstoffes nicht möglich, weil hier vor einer intramolekularen Reaktion dieses Wasserstoffes eine intermolekulare Umsetzung des um vieles reaktionsfähigeren Wasserstoffes einer NH₂-Gruppe mit dem Methylolhydroxyl stattfindet.

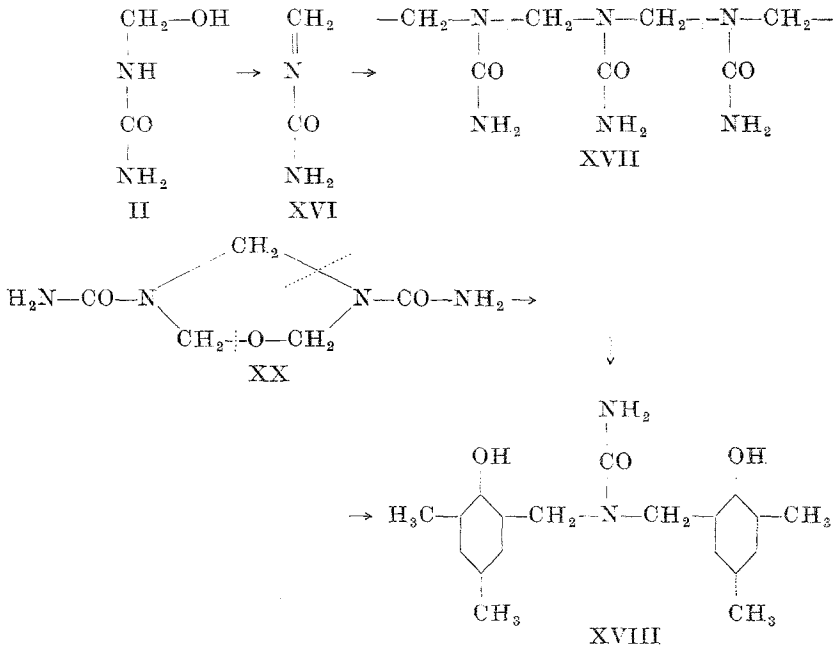
*G. Walter*¹² hat unter verschiedenen Bedingungen drei verschiedene Methylenharnstoffe gewonnen, die er als unpolymerisierbaren Meth A, Meth A und Meth B bezeichnet und als Verbindungen XIX, XVI und XX auffaßt. Gegen die Formulierungen *Walters*¹² (kleine Moleküle mit freien NH₂-Gruppen) spricht schon die Tatsache, daß NH₂-Gruppen in Harnstoff-Formaldehyd-Kondensaten außerordentlich reaktiv sind und unter den von *Walter*¹² gegebenen Bedingungen sofort mit Formaldehyd oder Methylolgruppen weiterreagieren. Auch kann die von *Walter*¹² mit salpetriger Säure durchgeführte NH₂-Gruppenbestimmung nicht als Beweis seiner Formeln gelten, da ebenso wie bei Phenolalkoholen¹³ die salpetrige Säure unter Spaltung der CH₂-N-Bindungen eingreifen wird und auf diese Weise höhere Werte erhalten werden, als sie den Tatsachen entsprechen. Ebenso ist die von *Walter*¹² zur Molekulargewichtsbestimmung seiner Kondensate verwendete kryoskopische Methode in absoluter Ameisensäure als ungeeignet zu betrachten, da in diesem Medium verschiedene Weiterreaktionen und Spaltungen der Methylenharnstoffe ablaufen.

¹⁰ *A. E. Dixon*, J. Chem. Soc. London **113**, 233 (1918).

¹¹ *H. Scheibler*, *F. Trostler* und *E. Scholz*, Angew. Chem. **41**, 1305 (1928).

¹² *G. Walter*, Trans. Faraday Soc. **32**, 377 (1936).

¹³ *E. Ziegler* und *K. Gartler*, Mh. Chem. **80**, 634 (1949).



Der unpolymerisierbare Meth A liegt nicht als Ringverbindung XIX, sondern als Pentamethylenhexaharnstoff bis Hexamethylenheptaharnstoff VIII bis IX vor. Der Meth A entspricht einem Monomethylol-



pentamethylen-hexaharnstoff bis Monomethylol-hexamethylen-heptaharnstoff XXI bis XXII. Gegen die Formel XX, die *Walter*¹² für den Meth B aufstellte, spricht schon das Ergebnis der Xylenolspaltung (Monoprodukt XIII und sym. Bisprodukt XII); ein Kondensat XX müßte hier das asym. Bisprodukt XVIII ergeben. Im Meth B liegt ein Methylol-harnstoff vor, welcher im Durchschnitt aus einem Dimethylol-hexamethylen-heptaharnstoff bis Dimethylol-heptamethylen-oktaharnstoff XXIII bis XXIV zusammengesetzt ist.

Abschließend muß noch betont werden, daß die Reaktion von Harnstoff und Formaldehyd im sauren Medium, abgesehen vom Verhältnis der beiden Komponenten und dem pH, auch von der Konzentration der

Lösung und der Reaktionstemperatur abhängig ist und daher die von uns gemachten Aussagen nur für die unter den weiter unten angegebenen Bedingungen erhaltenen Methylenharnstoffe gelten können¹⁴.

Experimenteller Teil.

Mikroanalysen: R. Kretz.

1. Spaltung des Methylen-diharnstoffes I mit Phenylharnstoff in absol. Ameisensäure.

1 g Methylen-diharnstoff I wurde in 10 ccm Ameisensäure mit 3 g Phenylharnstoff stehen gelassen. Nach 3 Stdn. zeigte sich beginnende Kristallausscheidung; nach 24 Stdn. wurde filtriert und mit Ameisensäure gewaschen. Ausbeute 1,3 g. Die Substanz wurde als Methylenbisphenylharnstoff XI identifiziert. Schmp. 222 bis 223°.

$C_{15}H_{16}N_4O_2$. Ber. N 19,71. Gef. N 19,78.

2. Behandlung des Methylen-diharnstoffes I mit absol. Ameisensäure.

4 g Methylen-diharnstoff I wurden in 10 ccm absol. Ameisensäure gelöst und 18 Stdn. stehen gelassen. Der resultierende Methylenharnstoff wurde mit Ameisensäure gewaschen und über Ätzkali getrocknet. Ausbeute 1,9 g. Schmp. 247 bis 249°.

3. Thermische Veränderung des Methylen-diharnstoffes I.

6 g Methylen-diharnstoff I wurden 1 Std. auf 180 bis 185° erhitzt. Das Produkt wurde 2mal mit kochendem Wasser ausgezogen und bei 50° getrocknet. Ausbeute 1,85 g. Schmp. 242 bis 246°.

Tetramethylen-pentaharnstoff II, $C_9H_{20}N_{10}O_5$. Ber. N 40,23, CH_2O 34,46.
Gef. N 39,60, CH_2O 34,28.

4. Kondensation des Methylen-diharnstoffes I mit Chloralhydrat.

5 g Methylen-diharnstoff I wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 25,1 g Chloralhydrat bis zur vollständigen Lösung bei 40° stehen gelassen. Beim Erkalten schieden sich Kristalle der Verbindung XIV aus, die aus Methanol in Nadeln erhalten wurden. Schmp. 165°.

$C_7H_{10}N_4O_4Cl_6$ (XIV). Ber. Cl 49,80. Gef. Cl 48,84.

5. Methylenharnstoff nach Dixon¹⁰.

Die Darstellung erfolgte durch Umsetzung von 1 Mol Harnstoff mit 0,75 Mol Formaldehyd in salzsaurer Lösung bei pH 1.

Tetramethylen-pentaharnstoff VII, $C_9H_{20}N_{10}O_5$. Ber. N 40,23, CH_2O 34,46.
Gef. N 40,25, CH_2O 34,75.

¹⁴ Nach Abschluß dieser Arbeiten erhielten wir von einer Veröffentlichung von H. Staudinger und K. Wagner [Makromolek. Chem. 12, 168 (1954)] Kenntnis; die genannten Autoren befassen sich in umfassender Weise mit der Konstitution der Methylenverbindungen des Harnstoffes und Thioharnstoffes. Auf anderen experimentellen Wegen wurden über die Konstitution der Methylenharnstoffe analoge Resultate erhalten, wie sie von uns hier niedergelegt wurden.

6. *Unpolymerisierbarer Meth A nach Walter*¹².

6 g Harnstoff wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 8 ccm Formaldehyd (38%ig, Molv. 1 : 1) und 10 Tropfen konz. Salzsäure 10 Min. stehen gelassen.

Ber. für Pentamethylenhexaharnstoff VIII, $C_{11}H_{24}N_{13}O_6$:

C 31,41, H 5,76, N 40,00, CH_2O 35,69.

Ber. für Hexamethylenheptaharnstoff IX, $C_{13}H_{28}N_{14}O_7$:

C 31,69, H 5,73, N 39,83, CH_2O 36,57.

Gef. C 30,73, H 6,03, N 39,36, CH_2O 36,22.

7. *Meth A nach Walter*¹².

10 g Harnstoff wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure auf pH 3 gebracht. Nach Zusatz von 13,2 ccm 38%igem Formalin wurde 2 Stdn. stehen gelassen. Schmp. 240 bis 241° (Zers.).

Ber. für Monomethylol-pentamethylen-hexaharnstoff XXI, $C_{12}H_{26}N_{12}O_7$:

C 31,98, H 5,82, N 37,33, CH_2O 39,97.

Ber. für Monomethylol-hexamethylen-heptaharnstoff XXII, $C_{14}H_{30}N_{14}O_8$:

C 32,16, H 5,79, N 37,54, CH_2O 40,22.

Gef. C 31,14, H 6,09, N 37,58, CH_2O 39,80.

8. *Meth B nach Walter*¹².

10 g Harnstoff wurden in 20 ccm Wasser nach Ansäuern auf pH 3 und Versetzen mit 26 ccm 38%igem Formalin 2 Stdn. stehen gelassen. Die Substanz wurde mit Wasser gewaschen. Schmp. 240 bis 242°.

Ber. für Dimethylol-hexamethylen-heptaharnstoff XXIII, $C_{15}H_{32}N_{14}O_9$:

C 32,59, H 5,84, N 35,50, CH_2O 43,46.

Ber. für Dimethylol-heptamethylen-oktaharnstoff XXIV, $C_{17}H_{36}N_{16}O_{10}$:

C 32,67, H 5,81, N 35,90, CH_2O 43,25.

Gef. C 31,84, H 5,97, N 35,86, CH_2O 44,25.

9. *Xylenolspaltung*.

Sämtliche hier angeführten Methylenharnstoffe wurden mit 2,4-Dimethylphenol in Ameisensäurer Lösung umgesetzt. Es entstanden in allen Fällen das Monoxybenzylcarbamid XIII (Schmp. 192°) und viel Bisoxylbenzylcarbamid XII (Schmp. 169°).