

Studien auf dem Gebiet der Harnstoff-Formaldehyd-Kondensation*

XV. Mitteilung: Über Hydroxybenzylurone

Von

G. Zigeuner und W. Hoselmann

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingelangt am 30. März 1956)

Bei Einwirkung von Formaldehyd auf Hydroxybenzylcarbamide entstehen Hydroxybenzylurone. Ihre Struktur wird durch Synthese der Äthoxybenzylurone und Überführung der Hydroxybenzylurone in dieselben sichergestellt. Weiters wird der Reaktionsmechanismus der Einwirkung von 2,4-Xylenol auf Urone untersucht.

In den vorhergehenden Mitteilungen^{1, 2} wurde über Versuche berichtet, welche den Nachweis einzelner Uronstrukturen durch Umsetzung der Urone I, XIV und XXII mit 2,4-Dimethylphenol zu Hydroxybenzyluronen II, VIII und XVII zum Ziele hatten. Es konnte gezeigt werden, daß zwar der Dimethylol-urondimethyläther I, eine Verbindung mit Dimethylenuron-Struktur, in das entsprechende Hydroxybenzyluron II (neben Trishydroxybenzylcarbamid XII) überführt werden kann, der Dimethylol-methylendiuron-dimethyläther XIV (Dimethylendiuron-Struktur) und der N-Methylol-N'-methyluron-methyläther XXII als Modell einer Monomethylenuron-Verbindung jedoch nicht in die Hydroxybenzylurone VIII bzw. XVII, sondern in II, IV, XII bzw. XIX und XXI umgewandelt werden. Das Auftreten von XII bzw. II, IV, XII bzw. XIX und XXI könnte entweder durch primäre Bildung der Hydroxy-

* Herrn Prof. Dr. A. Wacek zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ G. Zigeuner, R. Pitter und K. Voglar, Mh. Chem. 86, 517 (1955).

² G. Zigeuner und R. Pitter, Mh. Chem. 86, 524 (1955).

benzylurone II, VIII, XVII und sekundäre Umsetzung derselben mit Xylenol oder durch primäre Zersetzung der Urone I, XIV, XXII durch Säure und Xylenol und Sekundärreaktion der Spaltstücke mit dem Phenol bedingt sein. Zur Klärung dieser Frage wurden zunächst die Hydroxybenzylurone VIII und XVII synthetisiert, die Konstitution von II, VIII und XVII bewiesen sowie ihr Verhalten gegenüber 2,4-Xylenol studiert. Schließlich wurden die Urone I, XIV und XXII unter möglichst milden Bedingungen mit 2,4-Xylenol zur Umsetzung gebracht.

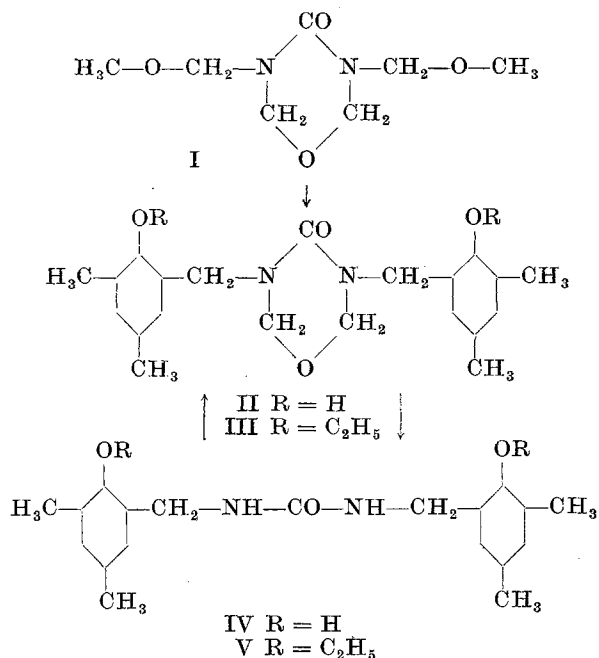
Konstitution und reaktives Verhalten der Hydroxybenzylurone

Wie schon früher gezeigt wurde¹, kann das N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-uron II durch Einwirkung von Formaldehyd auf das N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid IV gewonnen werden. Zur Stützung der von uns angegebenen Uronformel II³ wurde zunächst das N,N'-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid V aus dem Bishydroxybenzylcarbamid IV durch Umsetzung mit Äthyljodid dargestellt. Die Verbindung V ist unlöslich in wäßrigem und alkoholischem Alkali und unterliegt im Gegensatz zu den Hydroxybenzylcarbamiden IV, VI, XII nicht der Spaltung durch 2,4-Xylenol und Säuren in 2,2'-Bishydroxy-3,5,3',5'-tetramethyl-diphenylmethan XXI und Harnstoff. Hieraus geht hervor, daß beide phenolischen Hydroxyle in V durch Äthylreste besetzt sein müssen. Das Bisäthoxybenzylcarbamid V wird durch Einwirkung von Formaldehyd im sauren Medium in das Bisäthoxybenzyluron III überführt. Die hier erhaltene Verbindung III erwies sich mit dem durch Äthylieren des Bishydroxybenzylurons II gewonnenen N,N'-Bis-(2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-uron III identisch. Durch Einwirkung von Säuren wird III wieder in das Bisäthoxybenzylcarbamid V und Formaldehyd gespalten. Zu betonen ist, daß diese Ringspaltung wesentlich leichter als der analoge Abbau des Bishydroxybenzylurons II verläuft. Ebenso wird das Bisäthoxybenzyluron III beim Durchleiten von Wasserdampf durch seine wäßrig-ameisensäure

³ Bei Einwirkung von Formaldehyd und Ameisensäure auf das Monohydroxybenzylcarbamid VI in der Kälte bildet sich ein in seiner Konstitution noch nicht aufgeklärter Körper, dessen phenolische Hydroxylgruppen zweifellos blockiert sind. In der Wärme bildet sich VIII. Es wäre nun durchaus denkbar, daß auch bei Synthese von II zumindestens eine phenolische Hydroxylgruppe von IV mit dem Formaldehyd eventuell unter Bildung eines Ringacetals (Brücke zwischen dem Phenol-O und dem N) reagieren könnte. Hierfür schien zu sprechen, daß II (ebenso VIII) in wäßr. Lauge in der Kälte vollständig in der Hitze zum Teil unlöslich ist und erst in alkohol. Alkali in Lösung geht. Im Gegensatz hierzu sind die Hydroxybenzylcarbamide IV, VI, XII und XXIII leicht in wäßr. Alkali löslich.

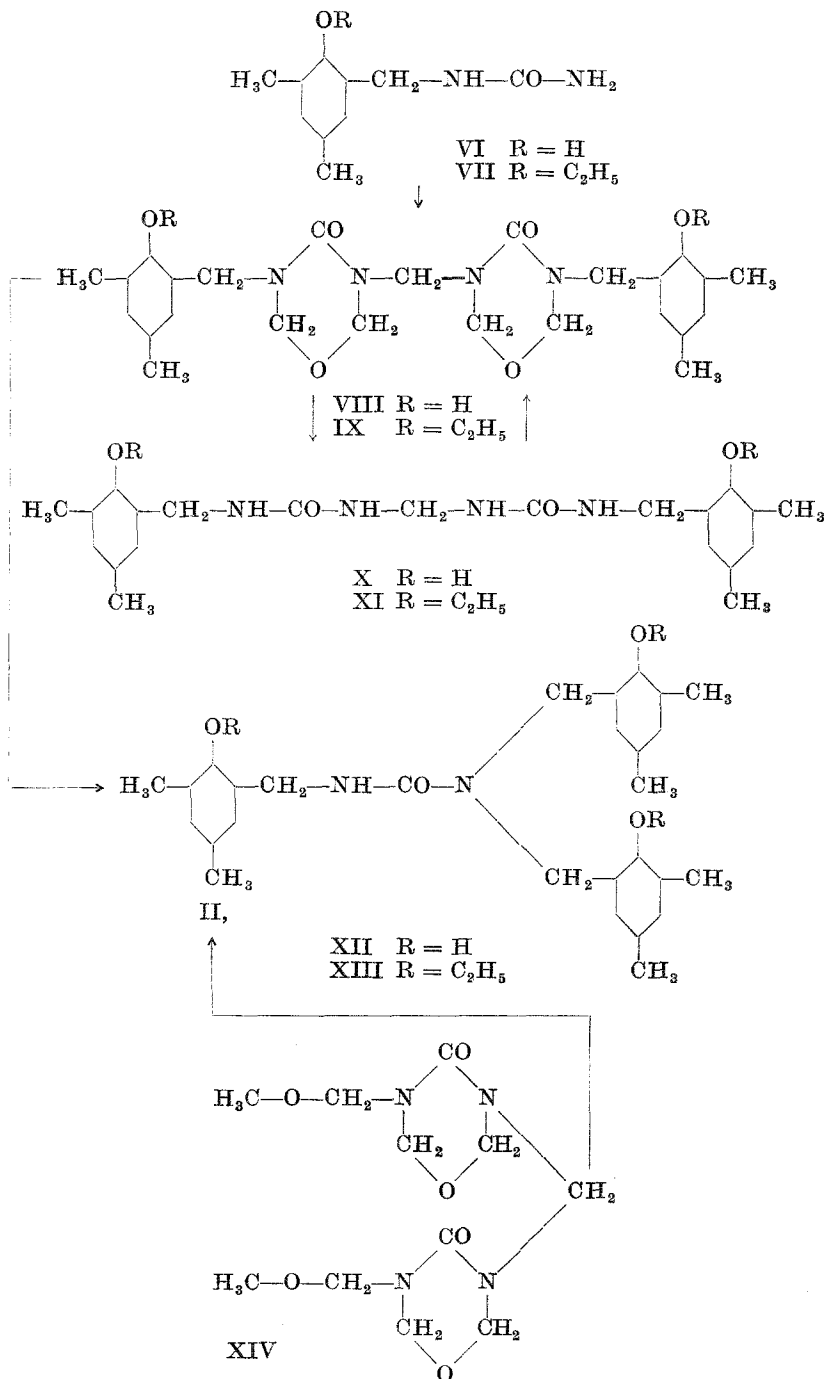
Lösung in V und Formaldehyd zerlegt, während II unter gleichen Umständen nicht angegriffen wird.

Unter analogen Bedingungen, wie sie bei der Darstellung des Bis-hydroxybenzylurons II aus dem Bishydroxybenzylcarbamid IV angewendet wurden, bildet sich aus dem N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-



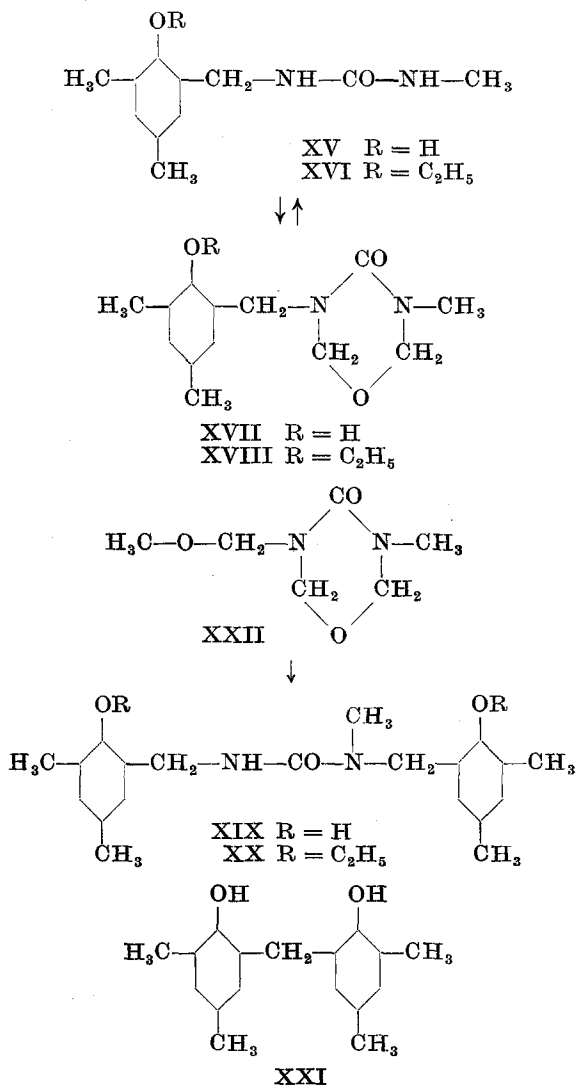
carbamid VI das N,N'-(2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylendiuron VIII. Umgekehrt wird VIII durch Säuren wieder in Monoprodukt VI und Formaldehyd gespalten. Die Konstitution von VIII wurde auf folgendem Wege bewiesen: Zunächst wurde das Monohydroxybenzylcarbamid VI in seine Äthoxyverbindung VII überführt und diese durch Formaldehyd und Säuren in das N,N'-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylendiuron IX umgewandelt. IX entsteht auch bei Behandlung von VIII mit Äthyljodid. Die Äthoxyverbindung IX wird durch Säuren nicht zum Äthoxybenzylcarbamid VII, sondern zum N,N'-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylendicarbamid XI abgebaut. XI konnte entweder durch Umsetzung von Äthoxybenzylcarbamid VII mit Formaldehyd oder durch Kondensation des N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylcarbamides VI mit Formaldehyd zum N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylendicarbamid X⁴ und anschließende Äthylierung syntheti-

⁴ X wurde bereits von H. Nyström aus dem N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methylol-carbamid dargestellt: Chem. Zbl. 1942 I, 424.



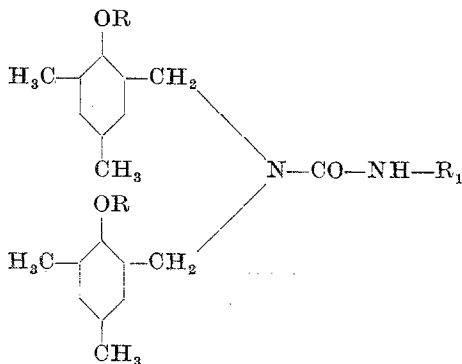
siert werden. Der Bishydroxybenzylmethyldiharnstoff X wird im Gegensatz zu seiner Äthoxyverbindung XI durch Säure unter Ablösung der Methylenbrücke in Monohydroxybenzylcarbamid VI und Formaldehyd gespalten.

Als Modell eines Monohydroxybenzylurons wurde das N-Methyl-N'-2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-uron XVII durch Kondensation des N-Methyl-N'-2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamides XV mit Formaldehyd dargestellt. XVII zerfällt bei Einwirkung von Säuren analog II



und VIII in die Ausgangsverbindung XV und Formaldehyd. Zum Beweis der Konstitution wurde XVII äthylirt und das als Öl anfallende Äthoxybenzyluron XVIII durch Säuren in das N-Methyl-N'-2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamid XVI übergeführt. XVI konnte auch durch Äthyliren von XV erhalten werden. Bei Behandlung mit Formaldehyd geht XVI in das Äthoxybenzyluron XVIII über.

Interessant verläuft die Umsetzung von Formaldehyd mit dem N,N-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid XXIII bei längerer Einwirkungsdauer in ameisensaurer Lösung. Hier bildet sich nämlich unter Spaltung und neuerlicher Kondensation das Bishydroxybenzyluron II. Bei kürzerer Reaktionsdauer tritt auch bei Anwendung von viel Formaldehyd nur Methylenbrückenbildung (N,N,N',N'-Tetra-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-dicarbamid XXV) ein. Zur Charakterisierung von XXV wurde die Tetraäthoxyverbindung XXVI dargestellt: XXVI kann auch durch Umsetzung von XXIV mit Formaldehyd gewonnen werden. Bei Einwirkung von Säuren zerfällt das Tetrahydroxybenzyl-methylen-dicarbamid XXV in XXIII und Formaldehyd, während die Äthoxyverbindung XXVI analog XI nicht angegriffen wird.



XXIII R = R₁ = H

XXIV R = C₂H₅, R₁ = H

XXV R = H, R₁ = CH₂-NH-CO-N = (C₉H₁₀OH)₂

XXVI R = C₂H₅, R₁ = CH₂-NH-CO-N = (C₉H₁₀OC₂H₅)₂

Zum Abschluß dieses Kapitels sei noch an Hand des divergierenden Verhaltens der Hydroxybenzyl-Verbindungen II, IV, X, XXV und Äthoxybenzylkörper III, V, XI, XXVI auf den Einfluß des freien phenolischen Hydroxyls bzw. Hydroxybenzylrestes auf die CH₂-N-Bindungen in Hydroxybenzylcarbamiden bzw. CH₂-O-Bindungen im Bishydroxybenzyluron II hingewiesen. Die CH₂-N-Bindungen im Bishydroxybenzylcarbamid IV werden zwar durch Effekte des freien Hydroxyls (wahrscheinlich H-Brücken) stabilisiert, so daß sie z. B. gegen-

über der Einwirkung von 2,4-Xylenol und Säuren wesentlich stabiler sind als diejenigen von p-Hydroxybenzylcarbamiden⁵. Doch ist der lockernde Einfluß des o-Hydroxybenzylrestes immer noch groß; unter bestimmten Bedingungen kann daher eine Ablösung der CH_2 -N-Bindungen durch Xylenol und Säuren unter Bildung von Diphenylmethan XXI und Harnstoff⁵ erfolgen. Hingegen verhält sich der Äthoxykörper V als echter Benzylharnstoff, dessen CH_2 -N-Bindungen wesentlich stabiler als diejenigen von Hydroxybenzylcarbamiden sind und daher durch 2,4-Xylenol und Säuren nicht gekrackt werden.

Der lockernde Einfluß des o-Hydroxybenzylrestes in o-Hydroxybenzylcarbamiden erstreckt sich nicht nur auf die den Kernen benachbarten CH_2 -N-Bindungen, sondern, wie das Beispiel der Hydroxybenzylmethylendicarbamide X und XXV zeigt, auch auf die am zweiten Stickstoff des Carbamidrestes befindlichen Methylenbrücken. Da hier die Ausbildung von stabilisierenden H-Brücken nicht möglich ist, erfolgt bei Einwirkung von Säuren unter verhältnismäßig milden Bedingungen Spaltung zu VI bzw. XXIII und Formaldehyd. Die Äthoxybenzylmethylendiharnstoffe XI und XXVI sind als Methylenbisbenzylharnstoffe unter gleichen Umständen stabil.

Wie oben berichtet, ist der Uronring im Bishydroxybenzyluron II stabiler als die CH_2 -O- CH_2 -Brücke des Bisäthoxybenzylurons III. Die Ursache dieses unterschiedlichen Reaktionsvermögens dürfte darin liegen, daß der Ring in II trotz des lockernden o-Hydroxybenzyl-Effektes durch Einflüsse der freien phenolischen Hydroxyle (H-Brücken?) einigermaßen stabilisiert wird, während im Bisäthoxybenzyluron III eine derartige Abdeckung des an sich nicht besonders stabilen Uronringes nicht möglich ist. Die Verbindung III verhält sich daher als Abkömmling eines Dibenzylharnstoffes und unterliegt solcher ähnlich leicht wie z. B. das Uron I der Spaltung durch verdünnte Säuren.

Reaktion der Hydroxybenzylurone und Urone mit 2,4-Xylenol

Die zunächst über das Verhalten der Hydroxybenzylurone II, VIII und XVII gegenüber 2,4-Dimethylphenol und Säuren durchgeführten Versuche zeigen folgendes Bild: Das Bishydroxybenzyluron II, welches unter den bisher bei der Xylenolspaltung eingehaltenen Bedingungen¹ wenig angegriffen wird, verhält sich bei Einwirkung von 2,4-Xylenol und wenig β -Naphthalinsulfonsäure bzw. viel Pikrinsäure vollständig indifferent. Hingegen setzt sich das Bishydroxybenzyl-methylendiuron VIII mit

⁵ G. Zigeuner, R. Pitter und H. Rauch, Mh. Chem. 86, 173 (1955).

dem Xylenol und einem Dioxan-Ameisensäure-Gemisch⁶ oder wenig Naphthalinsulfonsäure quantitativ zu Bishydroxybenzyluron II und Trishydroxybenzylcarbamid XII (charakterisiert durch seinen Triäthyläther XIII) um; bei Anwendung von Pikrinsäure findet jedoch keine Veränderung des Hydroxybenzylurons VIII statt. Am unbeständigsten erweist sich das Hydroxybenzyluron XVII, welches unter sämtlichen der angeführten Umsetzungsbedingungen zu Bishydroxybenzylmethylcarbamid XIX (charakterisiert durch XX) und XXI gekrackt wird.

Zur Lösung der eingangs gestellten Frage nach dem Verlauf der Reaktion der Urone I, XIV und XXII mit 2,4-Xylenol wurde nun versucht, die Urone I, XIV, XXII unter möglichst milden Bedingungen mit dem Phenol umzusetzen; hierbei sollte zwar Kondensation der genannten Urone zu den entsprechenden Hydroxybenzyluronen II, VIII und XVII eintreten, jedoch eine Weiterreaktion von II, VIII und XVII mit dem Xylenol^{1, 2} unterbleiben. Es zeigte sich, daß der Dimethylolurondimethyläther I bei Anwendung von Pikrinsäure als Kondensationsmittel nur in geringem Ausmaß in Bishydroxybenzyluron II überführt wird, während der übrigen Teil von I entweder zu Trishydroxybenzylcarbamid XII umgewandelt wird, oder, wie die mäßigen Ausbeuten an II und XII beweisen, überhaupt nicht mit dem Phenol reagiert. Hingegen können bei Kondensation von I mit 2,4-Dimethylphenol und wenig β -Naphthalinsulfonsäure wesentlich höhere Ausbeuten an Bishydroxybenzyluron II als bei den bisher eingehaltenen Bedingungen¹ erzielt werden; die Ausbeute an XII geht stark zurück. Bei Anwendung von geringeren oder größeren Mengen der Sulfonsäure, als sie bei dem letztbeschriebenen Versuch zugesetzt wurden, sinkt die Ausbeute an Bishydroxybenzyluron II; hingegen ist ein Ansteigen der Trishydroxybenzylcarbamid-Bildung XII zu beobachten. Im Gegensatz zu I werden die Urone XIV und XXII durch 2,4-Dimethylphenol unter den angeführten Reaktionsbedingungen nicht in die entsprechenden Hydroxybenzylurone VIII und XVII, sondern in II und XII bzw. XIX und XXI überführt. Bei Anwendung von Pikrinsäure sind die Ausbeuten an II, XII, XIX und XXI ebenfalls geringer als bei Kondensation mit β -Naphthalinsulfonsäure.

Auf Grund unserer Experimente kann über den Reaktionsmechanismus der Umsetzung der Urone I, XIV, XXII mit 2,4-Xylenol folgendes gesagt werden: Bei Reaktion von I mit dem Phenol tritt bei Anwendung milder Kondensationsmittel (Pikrinsäure) in geringem Ausmaß Kondensation der $\text{CH}_2\text{—O—CH}_3$ -Gruppen von I unter Bishydroxybenzyluron-

⁶ Daß hier das Xylenol das spaltende Agens ist, während der Säure nur katalytische Wirkung zukommt, wird durch die Stabilität des Urone VIII im Säuregemisch gleicher Konzentration bei Abwesenheit des Xylenols bewiesen.

Bildung II ein; das übrige Uron I wird, da die Reaktion mit dem Xylenol nur langsam eintritt, vor einer Umsetzung zu II durch die Einwirkung der Säure zerstört, wobei dann ein Teil der Spaltstücke mit dem Phenol zu XII reagiert. Bei Anwendung eines energischeren Kondensationsmittels (β -Naphthalinsulfonsäure) sind die Grenzen der zur Bildung von Bishydroxybenzyluron II optimalen Säurekonzentration sehr eng gezogen, so daß bei Anwendung von etwas weniger Säure analog der eben besprochenen Umsetzung von I mit Xylenol und Pikrinsäure teilweise (allerdings in wesentlich geringerem Ausmaß) vor einer Reaktion zu II Spaltung von I durch die Säure und anschließende Bildung von XII erfolgt. Bei Umsetzung von I mit Xylenol und der zur Bishydroxybenzyluron-Bildung II optimalen Menge β -Naphthalinsulfonsäure findet in geringem Ausmaß Krackung von I durch Xylenol und Säure zu XII statt, bei Reaktion von I mit dem Phenol und etwas höheren Mengen der Säure tritt die Krackung zu XII in etwas größerem Ausmaß ein. Unter sämtlichen der eben angeführten Reaktionsbedingungen ist also die Trishydroxycarbamidbildung XII ausschließlich auf eine primäre Zersetzung des Urons I und nicht auf eine sekundäre Krackung von Bishydroxybenzyluron II durch Xylenol zurückzuführen. Hierfür spricht, daß II unter gleichen Umsetzungsbedingungen stabil ist. Erst bei Umsetzung des Dimethylolurondimethyläthers I mit Xylenol und konzentrierten Säuren¹ (Ameisensäure, alkohol. Salzsäure) wird das Auftreten von XII zum geringen Teil auf einer Krackung von bereits gebildetem Bishydroxybenzyluron II beruhen.

Über den Verlauf der Umsetzung von XIV mit Xylenol und Naphthalinsulfonsäure bzw. von XXII mit Pikrin- oder Naphthalinsulfonsäure können auf Grund der bisherigen Ergebnisse keine sicheren Aussagen gemacht werden, da VIII bzw. XVII unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stabil sind und so keine Beweise für ihr intermediäres Auftreten erbracht werden können. Die Reaktion von XIV mit Xylenol und Pikrinsäure verläuft sicher nicht über das Bishydroxybenzyl-methylendiuron VIII, da dieses gegenüber der Einwirkung von 2,4-Dimethylphenol und Pikrinsäure stabil ist und daher als Reaktionsprodukt bei der genannten Umsetzung auftreten müßte. Doch dürfte auch die Reaktion von XIV mit Xylenol und Naphthalinsulfonsäure nur in untergeordnetem Ausmaß über das Bishydroxybenzyl-methylendiuron VIII verlaufen; XIV enthält nämlich außer den $\text{CH}_2\text{—O—CH}_3$ -Gruppen, deren alleinige Reaktion mit dem Xylenol zur Bildung von VIII notwendig wäre, eine große Anzahl von reaktiven Stellen (2 Uronringe, 1 Methylenbrücke), welche selbst rasch der Einwirkung des Xylenols und der Säure unterliegen. Hingegen neigen wir auf Grund eines Analogieschlusses zum Verhalten des Dimethyloluron-dimethyläthers I zur Ansicht, daß die Umsetzung des Methylurons XXII mit dem Xylenol und Säuren

wenigstens zum Teil über das Hydroxybenzyl-methyluron XVII verlaufen wird.

Abschließend ist zu betonen, daß der Nachweis von Uronringen in Harnstoff-Formaldehyd-Kondensaten mit Hilfe der Xylenolspaltung nur bei Vorliegen von Dimethylenuron-Struktur (z. B. I) möglich ist, während weder die Monomethylenuron-Struktur (vgl. XXII), noch die Dimethylenmethyleniuron-Struktur (vgl. XIV) durch die genannte Abbaumethode erfaßt werden können.

Experimenteller Teil

1. *N,N'*-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-uron III

a) *N,N'*-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid V. 1 g IV wurde mit 0,25 g NaOH in 20 ccm absol. Alkohol gelöst und $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluß mit 1,1 g Äthyljodid erhitzt. Nach 25 Min. erstarrte der Ansatz kristallin. Aus viel Alkohol wurden Nadelbüschel mit einem Schmp. von 221 bis 221,5° erhalten. Die Verbindung V ist in alkohol. Alkali unlöslich und wird durch 2,4-Xylenol und Ameisensäure bzw. alkohol. Salzsäure beim Erhitzen auf dem Wasserbad nicht angegriffen.

$C_{23}H_{32}O_3N_2$. Ber. C 71,84, H 8,39, N 7,29. Gef. C 72,14, H 8,55, N 7,37.

b) 0,5 g V wurden in 15 ccm Eisessig gelöst, mit 5 ccm Ameisensäure und 5 ccm 35%igem Formalin versetzt und 15 Stdn. bei 50° stehen gelassen. Hierauf wurde abgekühlt, mit wäßr. NaOH neutralisiert, wobei sich III als Öl abschied, welches nach 24 Stdn. kristallisierte. Aus Alkohol-Wasser (3:1) große Platten, zu Konglomeraten verwachsen. Schmp. 82 bis 82,5°.

Ber. Molgew. 426,5. Gef. Molgew. 420,2.

c) 1 g Bishydroxybenzyluron II wurde mit 0,5 g NaOH in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 1,4 g Äthyljodid 45 Min. am Wasserbad erhitzt, der Ansatz im Vak. eingedunstet, mit 10 ccm Alkohol aufgenommen und 4 ccm H_2O gefällt. III kristallisierte wie unter 1/b beschrieben. Schmp. 82 bis 82,5°; Ausbeute 0,7 g; Mischschmp. mit 1/b: 82 bis 82,5°.

$C_{25}H_{34}O_4N_2$. Ber. C 70,38, H 8,03, N 6,56, Molgew. 426,5.

Gef. C 70,70, H 8,29, N 6,75, Molgew. 441,4.

d) 0,5 g Bisäthoxybenzyluron III wurden mit 10 ccm Alkohol und 0,65 ccm konz. HCl unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 3 Min. erstarrte der Ansatz kristallin, wobei starker Geruch nach Formaldehyddiäthylacetal auftrat. V wurde abgenutzt und aus viel Alkohol umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit 1/a 221 bis 221,5°.

V entsteht auch beim Verdünnen der nach 1/b erhaltenen sauren Lösung von III mit Wasser und Durchleiten von Wasserdampf.

2. *N,N'*-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylenedicarbamid XI

a) *N*-2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamid VII. 1 g *N*-2-Oxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamid VI wurde mit 0,22 g NaOH 20 ccm absol. Alkohol und 0,83 g Äthyljodid wie 1/c behandelt und aufgearbeitet. Ausbeute 0,7 g VII, hauchdünne Nadeln aus Alkohol- H_2O . Schmp. 169,5 bis 170°.

$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. C 64,84, H 8,16, N 12,60, Molgew. 222,3.

Gef. C 65,15, H 8,14, N 12,42, Molgew. 214,4.

VII wird analog V durch 2,4-Xylenol und Säuren nicht verändert.

b) 0,5 g VII wurden in 2 ccm Alkohol aufgenommen, mit 0,11 g 35%igem Formalin und 2 Tropfen konz. HCl versetzt, 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und mit NaHCO₃ neutralisiert, wobei hauchdünne Nadeln des N,N'-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-dicarbamides XI ausfielen. Umkristallisiert aus viel Alkohol. Schmp. 224°.

c) 0,5 g N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamid VI wurden in 5 ccm Alkohol mit 0,12 g 35%igem Formalin und 2 Tropfen konz. HCl wie unter 2/b kondensiert und aufgearbeitet. Hauchdünne, zu Sternen verwachsene Nadeln von X aus Methanol. Schmp. 203°; Mischschmp. mit einem nach *Nyström*⁴ dargestellten Präparat keine Depression.

C₂₁H₂₈O₄N₄. Ber. C 62,98, H 7,05, N 13,99, Molgew. 400,5.

Ber. C 63,10, H 6,88, N 13,67, Molgew. 393,3.

d) 1 g N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-dicarbamid X wurde in 20 ccm absol. Alkohol mit 0,24 g NaOH und 0,45 g Äthyljodid 1/2 Std. am Wasserbad erhitzt, im Vak. eingedunstet, mit Alkohol aufgenommen und XI mit Wasser gefällt. Aus Alkohol hauchdünne Nadeln. Schmp. und Mischschmp. mit 2/b 224°.

C₂₅H₃₆O₄N₄. Ber. C 65,76, H 7,95, N 12,27. Gef. C 65,50, H 7,68, N 12,10.

e) 1 g X wurde mit 10 g 2,4-Xylenol und 1 g Pikrinsäure 4 Stdn. bei 50° stehen gelassen, wasserdampfdestilliert, heiß filtriert, der Rückstand mit wäbr. NaOH gelöst, mit CO₂ gefällt und Benzol angerieben. Aus Benzol kristallisierten 0,6 g Bishydroxy-benzylcarbamid IV, Schmp. 169°. Das wäbr. Filtrat ergab nach dem Einengen 0,25 g Monohydroxybenzylcarbamid VI, Schmp. 192°.

f) 0,2 g X wurden mit 10 ccm Alkohol und 0,5 ccm konz. HCl 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; nach Aufarbeitung fiel das N-2-hydroxy-3,5-dimethylbenzylcarbamid VI vom Schmp. 192° an. Mischschmp. mit einem nach *H. v. Euler* und *H. Nyström*⁷ dargestellten Präparat 192°.

3. N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-diuron VIII

a) 2 g N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylcarbamid VI wurden in der Hitze in 20 ccm 85%iger Ameisensäure gelöst, mit 20 ccm 35%igem Formalin versetzt und 15 Stdn. bei 50° stehen gelassen, wobei sich VIII kristallin abschied. Aus Dioxan oder Chlorbenzol Rechtecke, die teilweise zu Sternen verwachsen sind. Schmp. 255°.

C₂₅H₃₂O₆N₄. Ber. C 61,98, H 6,63, N 11,57, Molgew. 484,54.

Gef. C 62,27, H 6,75, N 11,57, Molgew. 506,8.

b) 1 g N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-dicarbamid X wurde in 10 ccm Ameisensäure gelöst, mit 10 ccm 40%igem Formalin versetzt, 15 Stdn. bei 50° stehen gelassen, wobei sich VIII kristallin abschied. Umkrist. aus Dioxan oder Chlorbenzol. Schmp. und Mischschmp. mit 3/a 255°.

c) 0,25 g VIII wurden in 10 ccm Alkohol und 0,65 ccm konz. HCl 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (starker Geruch nach Formaldehyd-diäthylacetal), der Ansatz mit Wasser verdünnt, der Alkohol verjagt und das anfallende N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamid VI aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 192°.

⁷ Chem. Zbl. 1942 I, 424.

d) 1 g VIII wurde in 30 ccm Dioxan mit 10 ccm 2,4-Xylenol und 1 ccm konz. HCl 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen; hierbei schieden sich schon nach 1 Std. die charakteristischen trapezförmigen Plättchen des N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-urons II ab. Nach Wasserdampfdestillation wurde mit viel heißem Alkohol aufgenommen, abgekühlt und 0,5 g von II abgesaugt. Umkristallisiert aus Dioxan, Schmp. und Mischschmp. mit einem aus I gewonnenen II 256°.

$C_{21}H_{26}O_4N_2$. Ber. N 7,56, Molgew. 370,4. Gef. N 7,66, Molgew. 364,2.

Aus dem Filtrat nach II wurden 0,2 g Nadeln von XII isoliert. Schmp. und Mischschmp. mit einem nach G. Zigeuner⁸ dargestellten Präparat: 174°.

e) 0,5 g VIII mit 0,1 g β -Naphthalinsulfonsäure und 5 g 2,4-Xylenol $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°, Aufarbeitung wie 3/d, 0,4 g II, 0,1 g XII.

f) 0,5 g VIII in 10 ccm Dioxan, 5 g 2,4-Xylenol und 15 ccm Ameisensäure 2 Stdn. bei 50°. Neben unvermindertem VIII wurden 0,24 g II sowie Kristalle von XII festgestellt.

g) 0,5 g VIII, 10 ccm Dioxan und 15 ccm Ameisensäure 5 Stdn. bei 50°: 0,45 g unverändertes VIII wiedergewonnen.

h) 0,5 g VIII mit 0,5 g Pikrinsäure und 5 g 2,4-Xylenol 4 Stdn. bei 50°: 0,45 g VIII unverändert wiedergewonnen.

4. N,N'-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylenäuron IX

a) 1 g VIII wurde in 20 ccm absol. Alkohol mit 0,18 g NaOH und 0,7 g Äthyljodid 45 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach Aufarbeitung wie 1/c wurde IX aus wäfr. Alkohol in dünnen langen Nadeln vom Schmp. 86° erhalten.

$C_{29}H_{40}O_6N_4$. Ber. C 64,42, H 7,46, N 10,36, Molgew. 540,6.

Gef. C 64,55, H 7,42, N 10,48, Molgew. 561,13.

b) 0,5 g N-2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl-carbamid VI wurden wie bei 1/b mit 5 ccm 35%igem Formalin 15 Stdn. bei 50° stehen gelassen und aufgearbeitet. Aus Alkohol-Wasser dünne lange Nadeln von IX vom Schmp. 86°. Mischschmp. mit 4/a 86°.

Ber. Molgew. 540,6. Gef. Molgew. 534,5.

c) 0,5 g Bisäthoxybenzyl-methylenäurincarbamid XI wurden in 5 ccm Ameisensäure in der Hitze gelöst, mit 5 ccm 40%igem Formalin versetzt und IX wie oben aufgearbeitet. Schmp. und Mischschmp. mit 4/a, 4/b: 86°.

Ber. Molgew. 540,6. Gef. Molgew. 534,0.

d) 0,2 g IX wurden in 10 ccm Alkohol und 0,65 ccm konz. HCl 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Formaldehyddiäthylacetal-Geruch). Nach üblicher Aufarbeitung wurden aus Alkohol Nadeln von XI erhalten. Schmp. 224°.

5. N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methyl-uron XVII

a) 2 g N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methyl-carbamid XV wurden in 20 ccm 85%iger Ameisensäure und 20 ccm 35%igem Formalin 6 Stdn. bei 50° stehen gelassen, in 50 ccm Wasser gegossen, wobei XVII nach kurzer Zeit kristallin erstarrte. Aus Alkohol und Wasser: dünne Nadeln vom Schmp. 128°.

$C_{13}H_{18}O_3N_2$. Ber. C 62,38, H 7,25, N 11,19, Molgew. 250,29.

Gef. C 62,60, H 7,30, N 11,19, Molgew. 246,4.

⁸ G. Zigeuner, W. Knierzinger und K. Voglar, Mh. Chem. 82, 847 (1951).

b) 0,25 g XVII wurden in 10 ccm Alkohol und 0,65 ccm konz. HCl 3 Stdn. erhitzt (Acetalgeruch!), mit H₂O verdünnt und der Alkohol abgedampft. 0,18 g XV vom Schmp. 150,5°.

c) 1 g XVII in 30 ccm Dioxan, 10 ccm 2,4-Xylenol und 1 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. bei 50°. Nach Wasserdampfen wurde der Rückstand in Alkohol aufgenommen, wobei 1,1 g N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-N-methyl-carbamid XIX (Schmp. 174°) neben XXI isoliert wurden.

XIX: C₂₀H₂₆O₃N₂. Ber. N 8,18. Gef. N 8,26.

d) 1 g XVII, 15 ccm Ameisensäure, 7 ccm 2,4-Xylenol 2 Stdn. bei 50° Aufarbeitung und Ergebnisse wie 5/c.

e) 0,5 g XVII mit 0,5 g Pikrinsäure und 5 g 2,4-Xylenol 4 Stdn. bei 50°: als Reaktionsprodukte bilden sich XIX und XXI.

f) 0,5 g XVII mit 0,1 g β-Naphthalinsulfonsäure und 5 g 2,4-Xylenol 1/2 Std. bei 50°, wie 5/e.

6. N-2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methyluron XVIII

a) 0,5 g XVII wurden in 10 ccm absol. Alkohol und 0,08 NaOH mit 0,3 g Äthyljodid behandelt. XVIII fiel als Öl an und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

b) 1 g N-2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methyl-carbamid XV wurde in 20 ccm absol. Alkohol mit 0,21 g NaOH und 0,81 g Äthyljodid äthyliert. Aus Alkohol-Wasser fällt das N-2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methyl-carbamid XVI in hauchdünnen Nadeln vom Schmp. 159,5° an.

C₁₃H₂₀O₂N₂. Ber. C 66,07, H 8,53, Molgew. 236,3.

Gef. C 66,37, H 8,51, Molgew. 242,7.

c) 1 g XVI in 10 ccm Ameisensäure und 10 ccm 35%igem Formalin 6 Stdn. bei 50°. XVIII fällt als Öl an; wegen zu geringer Menge an Ausgangsmaterial konnte eine Reinigung durch Destillation nicht vorgenommen werden.

d) XVIII gibt mit 10 ccm Alkohol und 1 ccm konz. HCl am Rückfluß erhitzt Formaldehyddiäthylacetal und N-2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl-N'-methyl-carbamid XVI vom Schmp. 159,5°.

XVI: Ber. Molgew. 236,3. Gef. Molgew. 244,0.

7. N,N'-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-N-methyl-carbamid XX

1 g XIX wie üblich äthyliert. Aus Alkohol-H₂O Nadeln vom Schmp. 95°.

C₂₄H₃₄O₃N₂. Ber. N 7,03, Molgew. 398,53. Gef. N 7,01, Molgew. 400,1.

8. N,N,N'-Tris-(2-Äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid XIII

1 g XII wie oben äthyliert. Aus Alkohol-Wasser Prismen vom Schmp. 107°.

C₃₄H₃₆O₄N₂. Ber. C 74,69, H 8,48, N 5,12, Molgew. 546,7.

Gef. C 74,69, H 8,38, N 5,22, Molgew. 536,3.

9. N,N,N',N'-Tetra-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-dicarbamid XXV

a) 1 g XXIII wurde in 7 ccm Alkohol mit 0,15 g 40%igem Formalin und 2 Tropfen konz. HCl 45 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. XXV wurde aus viel Alkohol bzw. Chlorbenzol umkristallisiert. Schmp. 201°; lange dünne Nadeln.

b) 5 g XXIII wurden in 50 ccm Eisessig heiß gelöst, mit 25 ccm 85%iger Ameisensäure und 50 ccm 35%igem Formalin versetzt, 1 Std. bei 50° stehen gelassen und mit Wasser gefällt. 4,6 g XXV. Lange dünne Nadeln vom Schmp. 201°, Mischschmp. mit 9/a 201°.

$C_{39}H_{48}O_6N_4$. Ber. C 70,03, H 7,23, N 8,38. Gef. C 69,82, H 7,09, N 8,38.

c) 0,5 g XXV wurden mit 10 ccm Alkohol und 0,65 ccm konz. HCl 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Entwicklung von Formaldehyddiäthylacetal. Aus Alkohol wurden Rhomben von XXIII vom Schmp. 196,5° erhalten. Mischschmp. mit einem früher erhaltenen Präparat⁹ 196,5°.

d) 0,7 g XXV wurden in 10 ccm Dioxan mit 5 g 2,4-Xylenol und 1 ccm konz. HCl 2 Stdn. bei 50° stehen gelassen. Nach Wasserdampfdestillation wurden 0,5 g XII vom Schmp. 174° und 0,2 g XXIII vom Schmp. 196,5° erhalten. Mischschmp. mit einem nach G. Zigeuner, R. Pitter und H. Rauch⁹ dargestellten Präparat 196,5°.

e) 0,5 g XXV wurden wie bei 1/c beschrieben äthylirt. Das N,N,N',N'-Tetra-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-methylen-dicarbamid XXVI kristallisiert aus Alkohol-Wasser 5:1 in Plättchen vom Schmp. 149,5°.

$C_{47}H_{64}O_6N_4$. Ber. C 72,27, H 8,26, N 7,18, Molgew. 781,0.
Gef. C 72,53, H 8,29, N 7,25, Molgew. 805,8.

f) 1 g N,N-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid XXIII wurden wie unter 1/c äthylirt. Das N,N-Bis-(2-äthoxy-3,5-dimethylbenzyl)-carbamid XXIV kristallisiert aus Alkohol-Wasser in Balken vom Schmp. 145 bis 145,5°.

$C_{23}H_{32}O_3N_2$. Ber. N 7,29, Molgew. 384,5. Gef. N 7,46, Molgew. 391,9.

g) 0,5 g XXIV wurden in 5 ccm Alkohol mit 0,1 g 40%igem Formalin und 2 Tropfen konz. HCl 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und wie 2/b aufgearbeitet. XXVI fiel aus Alkohol-Wasser in Plättchen an. Schmp. und Mischschmp. mit 9/e: 149,5°.

h) 100 mg XXVI wurden 3 Stdn. mit 10 ccm Alkohol und 0,5 ccm konz. HCl unter Rückfluß erhitzt. XXVI wurde unverändert wiedergewonnen.

10. Verhalten des N,N'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-urons II gegenüber 2,4-Xylenol

a) 0,5 g II mit 5 g 2,4-Xylenol und 0,5 g Pikrinsäure 4 Stdn. bei 50°: II wurde quantitativ zurückgewonnen.

b) 0,5 g II, 5 g 2,4-Xylenol, 0,1 g β -Naphthalinsulfonsäure $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°: wie 10/a.

11. Umsetzung des N,N'-Dimethylolurondimethyläthers I mit 2,4-Xylenol

a) 1 g I mit 5 ccm 2,4-Xylenol und 0,5 g β -Naphthalinsulfonsäure $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°; nach Wasserdampfdest. wurde der Rückstand in heißem Alkohol aufgenommen, erkalten gelassen und das Bishydroxybenzyluron II abfiltriert. Aus dem Filtrat nach II wurde XII isoliert. Ausbeuten: 1,5 g II, 0,3 g XII, daneben noch weitere nicht identifizierte Spaltprodukte (wahrscheinlich IV und XXI).

b) 1 g I, 5 g 2,4-Xylenol, 0,2 g β -Naphthalinsulfonsäure $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°. 1,9 g II neben wenig XII.

⁹ Mh. Chem. 86, 173 (1955).

c) 1 g I, 5 g 2,4-Xylenol, 0,5 g β -Naphthalinsulfonsäure $\frac{1}{2}$ Std. bei 20°. 1,82 g II neben wenig XII.

d) 1 g I, 5 g 2,4-Xylenol, 0,1 g Naphthalinsulfonsäure $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°. 1,35 g II, 0,45 g XII.

e) Wie b, 1 Std. bei 20°: 1,25 g II, 0,55 g XII.

f) 1 g I mit 1 g Pikrinsäure und 10 ccm 2,4-Xylenol 4 Stdn. bei 50°. 0,8 g II, 1,2 g XII.

g) Wie f, 2 Stdn. bei 50°; 0,2 g II, 0,7 g XII.

*12. Einwirkung von 2,4-Xylenol auf den
Dimethylol-methylendiuron-dimethyläther XIV*

a) 1 g XIV mit 0,2 g β -Naphthalinsulfonsäure und 5 ccm 2,4-Xylenol $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°. Vakuumwasserdampfdest.: 0,65 g II, 0,7 g XII.

b) 1 g XIV, 1 g Pikrinsäure, 10 ccm 2,4-Xylenol 4 Stdn. bei 50°. Vakuumwasserdampfdest.: 0,8 g XII, 0,6 g II.

*13. Einwirkung von 2,4-Xylenol auf den
N-Methylol-N'-methyluron-methyläther XXII*

a) 1 g XXII mit 0,2 g β -Naphthalinsulfonsäure und 5 g 2,4-Xylenol $\frac{1}{2}$ Std. bei 50°. Vakuumwasserdampfdest.: Es wurden XIX und XXI isoliert.

b) 1 g XXII mit 1 g Pikrinsäure und 5 g 2,4-Xylenol 4 Stdn. bei 50°: wie 13/a.