

Amidchloride und Carbamidchloride

Von Dr. HEINZ EILINGSFELD, Dr. MATTHIAS SEEFELDER und Dr. HANS WEIDINGER

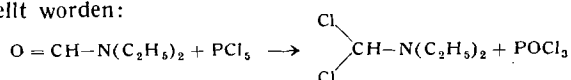
Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

Obwohl Amidchloride zu den reaktionsfähigsten Abkömmlingen der Carbonsäuren gehören, hat man erst vor einigen Jahren begonnen, diese Verbindungsklasse der präparativen organischen Chemie nutzbar zu machen. Es wird eine Übersicht über Methoden der Darstellung und präparativen Anwendung dieser Verbindungen gegeben. Der Beitrag befaßt sich mit der Synthese von Alkylchloriden, Amidacetalen, Säurechloriden, Thioamiden, Amidinen, Pyrimidinen, Chinazolin, Anthrapyrimidinen, Nitrilen, β -Ketosäureamiden und aliphatisch-aromatischen Ketonen. Für die bisher unbekannten Carbamidchloride wird eine allgemein anwendbare Darstellungsweise angegeben. Diese Verbindungen sind Ausgangsmaterialien für Carbodiimide, Thioharnstoffe, Harnstoffacetale, Carbaminsäureorthoester und Guanidine.

A. Amidchloride

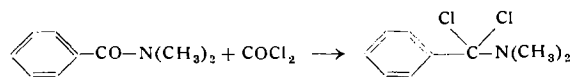
I. Darstellung

Amidchloride, die sich von N-disubstituierten Carbonsäureamiden ableiten, sind erstmals von O. Wallach¹⁾ durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Amide dargestellt worden:



J. v. Braun übernahm dieses Darstellungsverfahren, als er im Laufe seiner zahlreichen Arbeiten über die Imidchloride auch die N-dialkylierten Amidchloride untersuchte²⁾.

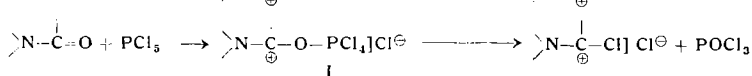
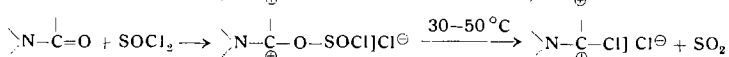
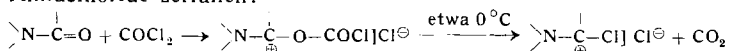
Das heute beste Verfahren zur Herstellung von Amidchloriden stammt von F. Hallmann³⁾. Er ließ Phosgen bei Raumtemperatur auf Dimethylbenzamid einwirken:



Obwohl Hallmann bereits darauf hinwies, daß diese Methode gegenüber der Wallachschen den Vorzug hat, ein reines, nicht durch Phosphoroxychlorid verunreinigtes Amidchlorid zu liefern, wurde sie später nicht mehr benutzt. Als erste dürften N. Roh und G. Kochendörfer⁴⁾ sie wieder angewendet haben, als sie in Modifizierung der Vilsmeier-Haak-Reaktion das Umsetzungsprodukt von Phosgen und N-Methylformanilid zur Darstellung von Aldehyden verwendeten, ohne aber das entsprechende Formamidchlorid zu isolieren. Daß bei dieser ergiebigen Aldehydsynthese Formamidchloride eine wesentliche Rolle spielen, ist bereits vermutet⁵⁾ und in jüngster Zeit bewiesen worden⁶⁾.

Diesen beiden Methoden zur Herstellung von Amidchloriden haben Zollinger und Mitarbeiter⁷⁾ zwei weitere hinzugefügt: Sie verwenden als chlorierende Agentien Thionylchlorid oder Oxalylchlorid.

Bei all diesen Synthesen entstehen primär Additionsprodukte (I) aus den Säurechloriden und den Carbonsäureamiden, die dann mehr oder weniger leicht unter Abspaltung eines neutralen Moleküls (CO_2 , SO_2 oder POCl_3) in die Amidchloride zerfallen:



¹⁾ O. Wallach u. Kamensky, Liebigs Ann. Chem. 214, 234 [1882].

²⁾ J. v. Braun u. A. Heymons, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 409 [1929].

³⁾ F. Hallmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 9, 846 [1876].

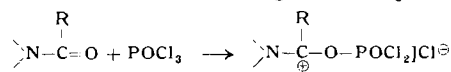
⁴⁾ N. Roh u. G. Kochendörfer, DRP 677207 (1937), I.G. Farbenind.

⁵⁾ H. Henecke u. P. Kurtz in Houben-Weyl: Methoden der Organ. Chemie, 4. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 675.

⁶⁾ H. H. Bosshard u. H. Zollinger, Helv. chim. Acta 42, 1659 [1959].

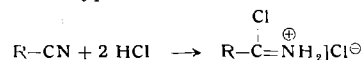
⁷⁾ H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid u. H. Zollinger, Helv. chim. Acta 42, 1653 [1959].

Ist die Abspaltung eines energetisch begünstigten Moleküls nicht möglich, so erhält man nicht die Dichloride, sondern die Reaktion bleibt auf der Stufe des Primäradduktes stehen. Dies ist z. B. bei Anwendung von POCl_3 der Fall:

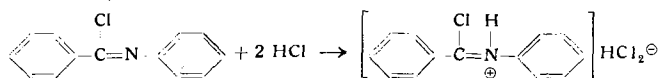


Der leichte thermische Zerfall der Phosgen-Säureamid-Komplexe sowie die Tatsache, daß bei diesem Zerfall nur CO_2 als flüchtiges Nebenprodukt anfällt, macht Phosgen zu einem besonders günstigen Agens zur Darstellung der Amidchloride.

Aus systemat. Gründen sei die Darstellung unsubst. und monosubst. Amidchloride aus Nitrilen bzw. Imidechloriden erwähnt. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an Nitrile erhielt Hantzsch Verbindungen, die er fälschlicherweise als Nitriliumsalze auffaßte⁸⁾. F. Klages und W. Grill haben jedoch gezeigt, daß es sich um den einfachsten Typ der Amidchloride handelt⁹⁾.

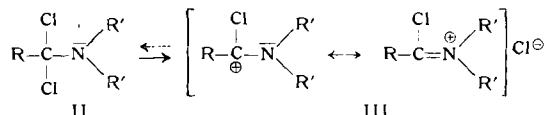


Komplizierter liegen die Verhältnisse bei der HCl-Anlagerung an Imidechloride, die kürzlich Zollinger untersuchte; es entstehen Additionsverbindungen aus HCl und N-monosubstituierten Amidchloriden⁶⁾:



II. Struktur und Eigenschaften

Wallach und spätere Bearbeiter haben eine unpolare Formel (II) für die Amidchloride benutzt. Neuerdings sind jedoch sowohl Zollinger und Mitarbeiter⁶⁾ als auch Z. Arnold¹⁰⁾ zu einer polaren Struktur gekommen. Beide Autoren geben Ionenformeln (III) für die Amidchloride an; Zollinger und Mitarbeiter sprechen aber nicht von einer völligen Dissoziation in Ionen, sondern von Ionenpaaren, einem der homöopolaren C-Cl-Bindung angenäherten Zustand.



Für die unsubstituierten Amidchloride $\text{R}'=\text{H}$ wurde die polare Struktur von Klages und Grill vor allem durch Leitfähigkeitsmessungen begründet⁹⁾.

Der polare Zustand der Amidchloride findet seinen Ausdruck in ihrem physikalischen Verhalten. Sie zeigen im IR-Spektrum bei 6μ eine der C=N-Bindung zukommende Bande. Viele von ihnen sind fest und in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich. Gut löslich sind

⁸⁾ A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 667 [1931].

⁹⁾ F. Klages u. W. Grill, Liebigs Ann. Chem. 594, 21 [1955].

¹⁰⁾ Z. Arnold, Chem. Listy 52, 2013 [1958] bzw. Collect. Czechoslov. chem. Commun. 24, 4048 [1959].

sie in einigen halogenierten Kohlenwasserstoffen, z. B. Chloroform. Mit zunehmendem Anteil der unpolaren Reste R, R' und R'' sinkt der Schmelzpunkt; in Tabelle 1 sind die Schmelzpunkte einiger Amidchloride zusammengestellt.

	Fp [°C]
Dimethylformamidchlorid	140–145
Pentamethylenformamidchlorid ...	58–66
Dimethylacetamidchlorid	115–120
Dimethylpropionamidchlorid	68–70
Dimethylbutyroamidchlorid	82–84
Dimethylvaleroylamidchlorid	50–55
Diäthylbutyroamidchlorid	etwa 20
Diäthylisobutyroamidchlorid	etwa 20
Dimethylbenzamidchlorid	90–95
α,α -Dichlor-N-methyl-pyrrolidin ...	50–68

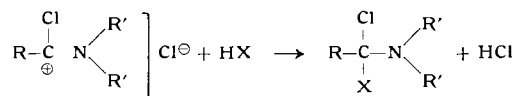
Tabelle 1. Schmelzpunkte

Für die präparative Ausnutzung der Amidchloride ist das Dimethylformamidchlorid besonders geeignet: es ist sehr reaktionsfähig und neigt aus Gründen, die noch dargelegt werden, nicht zu Nebenreaktionen. Seine Herstellung ist erstmals in einem Patent der Ciba¹¹⁾, seine Eigenschaften sind erstmals von Arnold¹⁰⁾ beschrieben worden.

Auch für die Amid/Phosphoroxychlorid-Komplexe ist nach Untersuchungen von Arnold und Sorm¹²⁾ sowie Jutz¹³⁾ und Bredereck und Mitarbeiter¹⁴⁾ ein salzartiger Zustand anzunehmen. Bosshard und Zollinger⁶⁾ neigen auch hier zur Annahme von Ionenpaaren.

III. Reaktionen

Dem chemischen Verhalten der N-disubstituierten Amidchloride werden am besten polare Grenzstrukturen gerecht, denn diese Verbindungen nehmen nucleophile Reagentien begierig in ihr Molekül auf, und zwar so, daß der nucleophile Partner an das Amidkohlenstoffatom trifft. Nicht immer ist das Primärprodukt stabil.



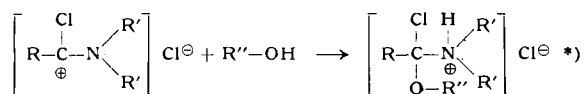
Die Struktur der primären Additionskomplexe aus Carbonsäureamiden und Säurechloriden läßt verstehen, daß sie, wenn auch mit graduellen Unterschieden, analog den Amidchloriden reagieren. Wir haben daher im folgenden den Begriff der Amidchloride meist etwas weiter gefaßt und auch die Reaktionen der Additionskomplexe, besonders der stabilen POCl₃-Säureamidkomplexe mit aufgenommen.

1. Reaktionen mit Hydroxylverbindungen

Die Reaktion der Amidchloride mit Wasser, schon von Hallmann³⁾ beschrieben, verläuft mit großer Heftigkeit. Es bilden sich die Carbonsäureamide zurück.

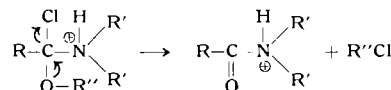
a) Reaktionen mit Alkoholen

Die Reaktion mit Alkoholen dürfte zunächst zu Amidoesterchloriden führen:



Diese äußerst reaktionsfähigen Verbindungen können beim Erwärmen eine Spaltung erleiden, die der von Pinner bei

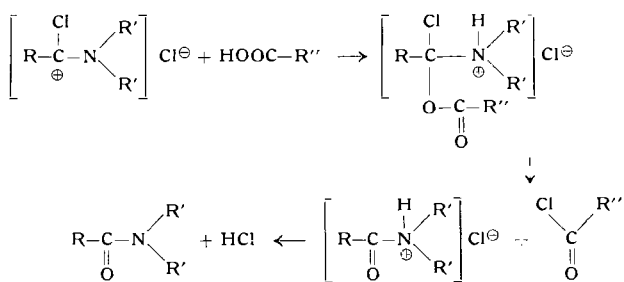
den Iminoester-hydrochloriden beobachteten¹⁵⁾ analog verläuft:



Wir konnten in einigen Fällen diese Spaltung mit präparativem Erfolg ausnutzen. Es sei jedoch bemerkt, daß sie mitunter durch Nebenreaktionen beeinträchtigt wird.

b) Reaktionen mit Carbonsäuren und Sulfonsäuren

Von präparativer Bedeutung ist die Reaktion von Amidchloriden mit Säuren, und zwar sowohl mit Carbonsäuren als auch mit Sulfonsäuren. Bosshard, Mory, Schmid und Zollinger⁷⁾ haben gezeigt, daß die durch Dimethylformamid katalysierte Darstellung von Carbon- und Sulfonsäurechloriden mit Thionylchlorid bzw. Phosgen — die zum erstenmal in einem Patent der Ciba¹⁰⁾ und, für die Verwendung von Phosgen, in einem Patent der Farbwerke Hoechst¹⁷⁾ beschrieben ist — über Amidchloride als eigentliche Chlorierungsmittel der Säuren verläuft. Es darf angenommen werden, daß die Säure zunächst in nucleophiler Addition mit dem Amidchlorid reagiert. Das Primärprodukt zerfällt dann unter Bildung des Säurechlorids.



Man sieht aus der Gleichung, daß bei diesem freiwillig verlaufenden Zerfall das Säureamid zurückgebildet wird, so daß es die Rolle des Überträgers des Chlors vom Chlorierungsmittel zur Säure übernehmen kann, auch wenn es nur in wenigen Molprozenten angewendet wird.

Wir haben gleichzeitig und unabhängig von den Arbeiten der Farbwerke Hoechst die Reaktion des Phosgens mit Carbonsäuren unter dem katalytischen Einfluß von Säureamiden untersucht und die allgemeine Anwendbarkeit der Methode bestätigen können. Beispiele zeigt die Tabelle 2.

Eine Besonderheit beobachteten wir bei der Umsetzung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren mit Phosgen, wobei

Carbonsäure	Katalysator	Ausb. an Chlorid [%]
Propionsäure	10 % N-Methylpyrrolidon	95
Buttersäure	5 % N-Methylpyrrolidon	95
Isobuttersäure	3 % Dimethylformamid	89
Caprylsäure	1 % Dimethylformamid	89
α -Äthylhexansäure	3 % Dimethylformamid	83
Caprinsäure	3 % Dimethylformamid	88
Laurinsäure	10 % Dimethylformamid	95
Hexahydrobenzoesäure ..	2 % N-Methylpyrrolidon	97
Adipinsäure	10 % Dimethylformamid	91
Ölsäure	8 % N-Methylpyrrolidon	93
β -Chlorpropionsäure	10 % N-Methylpyrrolidon	90
Benzoessäure	10 % Dimethylformamid	97
(in 20 Gew.-% Benzoylchlorid suspendiert)		

Tabelle 2. Reaktion von Phosgen mit Carbonsäuren

¹⁵⁾ A. Pinner: Die Imidoäther und ihre Derivate, Robert Oppenheimer, Berlin 1892.

¹⁶⁾ R. Mory, E. Stöcklin u. M. Schmid, DBP 1026750 (1955), Ciba.

¹⁷⁾ Belg. Pat. 553871 (1955), Farbwerke Hoechst.

¹¹⁾ Franz. Pat. 1181605 (1959), Ciba.

¹²⁾ Z. Arnold u. F. Sorm, Chem. Listy 51, 1082 [1957].

¹³⁾ Ch. Jutz, Chem. Ber. 91, 850 [1958].

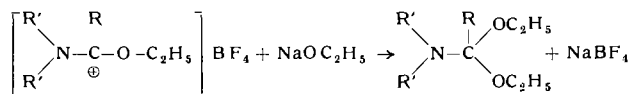
¹⁴⁾ H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm u. H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 [1959].

*) Im folgenden werden die chem. Reaktionen von der Carbeniumgrenzstruktur aus formuliert.

$$\begin{array}{c} \text{---C=C---COOH} + \text{Cl}^{\ominus} [\text{Cl}-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}] \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$$

$$\longrightarrow \begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{---C---C---CO---Cl} + \text{OCH---N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ | \quad | \\ \text{---} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \end{array} + [\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_3] \text{BF}_4 \longrightarrow \left[\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}^{\oplus}\text{---O---C}_2\text{H}_5 \end{array} \right] \text{BF}_4 + \text{O} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$$

IV



Säure	Katalysator	Primärprodukt	Ausb. [%]	Sekundärprodukt	Ausb. [%]
Acrylsäure	1,5 % Dimethylformamid	β-Chlorpropionylchlorid	84		
Acrylsäure	1,5 % Dimethylformamid			Acrylylchlorid	87
Acrylsäure	10 % Hexahydrobenzoesäurediäthylamid				
Acrylsäure	10 % N-Formylpyrrolidon			Acrylylchlorid	71
Crotonsäure	3 % N-Methylpyrrolidon	β-Chlorbutyrylchlorid	86	Acrylylchlorid	72
Crotonsäure	8 % N-Methylpyrrolidon			Crotonylchlorid	79
α-Methylacrylsäure	2 % Dimethylformamid			Methacrylylchlorid	91
α-Butylcrotonsäure	10 % Dimethylformamid			α-Butylcrotonylchlorid	74
α-Phenylcrotonsäure	10 % Dimethylformamid			α-Phenylcrotonylchlorid	79
α-Chloracrylsäure	10 % Dimethylformamid			α-Chloracrylylchlorid	87
β,β-Dimethylacrylsäure	7 % Dimethylformamid	β,β-Dimethylacrylylchlorid	91		
Zimtsäure	8 % N-Methylpyrrolidon	Zimtsäurechlorid	76		

$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{N}=\text{N} \\ | \quad \backslash \\ \text{HO}-\text{N}=\text{C}-\text{OH} \end{array} + 2 \text{Cl}^\ominus \left[\text{Cl}-\text{CH}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]^\oplus \longrightarrow \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{N}=\text{N} \\ | \quad \backslash \\ \text{Cl}-\text{N}=\text{C}-\text{Cl} \end{array} + 2 \text{HCl} + 2 \text{OCH}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$$
$$\left[\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N}^+ - \text{C} - \text{Cl} \\ | \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \oplus \end{array} \right] \text{Cl}^- + 2 \text{NaOR}'' \rightarrow \left[\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} - \text{C} - \text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{R}' \quad \text{OR} \end{array} \right] \rightarrow \begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} - \text{C} \\ | \quad | \\ \text{R}' \quad \text{OR}'' \end{array} + 2 \text{NaCl}$$

	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]
Dimethylformamid-dimethylacetal	104	55
Dimethylformamid-diäthylacetal	132-137	60
Dimethylformamid-dipropylacetal	96/50	27
Diäthylformamid-diäthylacetal	160-162	35
Pentamethylenformamid-diäthylacetal . .	65-67/13	73
N-Methylpyrrolidon-dimethylacetal	51-52/18	70
N-Methylpyrrolidon-diäthylacetal	65-67/18	50
Benzdimethylamid-diäthylacetal	60/0,5	40

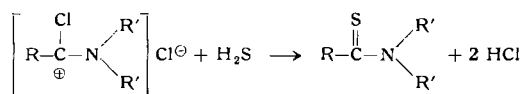
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{NH} : \text{CCl}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \longrightarrow \left[\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N}^+ - \text{CCl}_2^- \\ \diagdown \\ \text{R}' \\ | \\ \text{H} \end{array} \right] \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} - \text{CH} \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{R}' \quad \quad \text{Cl} \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{Cl} \end{array}$$

$$\xrightarrow{+ 2 \text{ NaOR}''} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} - \text{CH} \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{R}' \quad \quad \text{OR}'' \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{OR}'' \end{array}$$

Angew. Chem. / 72. Jahrg. 1960 / Nr. 22

3. Reaktionen mit SH-Verbindungen

Von den SH-Gruppen enthaltenden Verbindungen haben wir nur den Schwefelwasserstoff untersucht. Die Amidchloride reagieren begierig mit H_2S . Unter Bildung von Thioamiden treten 2 Mol HCl aus dem Molekül aus:

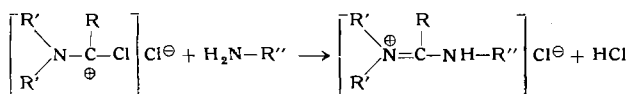


	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]
Thiodimethylformamid	111–115/10	90
N-Methyl-thiopyrrolidon	144–145/15	82
N-Äthyl-thiocaprolactam	115–119/0,9	48
Thiobuttersäurediäthylamid	128–132/11	67

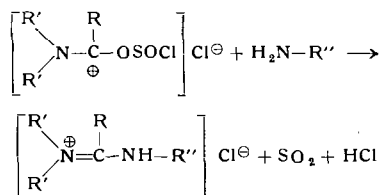
Tabelle 5. Thioamide aus Amidchloriden

4. Reaktionen mit Aminen zu Amidinen

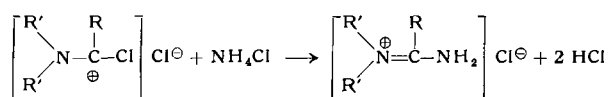
Amidchloride reagieren mit primären Aminen zu N.N.N'-trisubstituierten Amidinen:



J. v. Braun²¹⁾ hat bereits solche Umsetzungen durchgeführt. In den letzten Jahren wurde diese Reaktion von verschiedener Seite aufgegriffen, wobei vor allem die POCl_3 -Addukte disubstituierter Säureamide^{14, 22)} verwendet wurden. Wir bevorzugten bei unseren Umsetzungen den Thionylchlorid/Dimethylformamid-Komplex



Bei schwächeren Basen, z. B. bei aromatischen Aminen, stört die freiwerdende Salzsäure die Reaktion nicht, da auch die Hydrochloride der Amine noch mit den Amidchloriden reagieren. Bei stärker basischen Aminen gelingt die Umsetzung mit den Hydrochloriden erst bei erhöhter Temperatur. Aus Ammoniumchlorid und Amidchloriden erhielten wir bei 150 bis 180 °C disubstituierte Amidine:

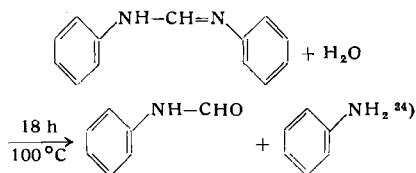


Tert. aromatische Amine reagieren, wie bekannt, mit Formamidchloriden unter elektrophiler Substitution des aromatischen Kernes. Hierauf wird im Abschnitt III 6 eingegangen.

5. Reaktionen der Amidine

a) Hydrolyse

Wie bekannt, unterliegen Amidine zum Teil leicht der Hydrolyse²³⁾. Ihre Beständigkeit in wässriger Lösung hängt stark von der Substitution ab. Formamidine sind allgemein leicht spaltbar:



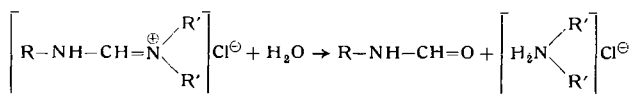
²¹⁾ J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2678 [1904].

²²⁾ Belg. Pat. 540870 (1955), Farbenfabriken Bayer.

²³⁾ R. L. Shriner u. F. W. Neumann, Chem. Reviews 35, 381 [1944].

²⁴⁾ H. G. Mandel u. A. J. Hill, J. Amer. chem. Soc. 76, 3978 [1954].

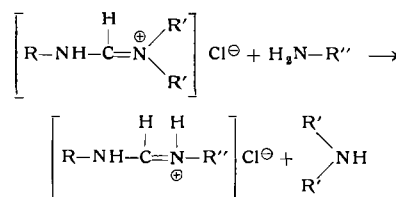
Wir beobachteten, daß sich N.N-Dialkylformamidine ohne Ausnahme besonders leicht zu Formamiden spalten lassen, wobei immer der N.N-disubstituierte Aminrest aus dem Molekül austritt, wenn man p_H -Werte zwischen 5 und 8 einhält:



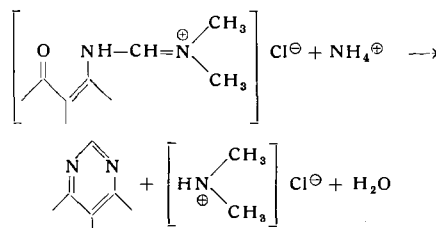
Die Spaltung ist bei 60 bis 80 °C in wenigen Minuten beendet und daher zur präparativen Darstellung von Formamiden gut geeignet.

b) Aminolyse

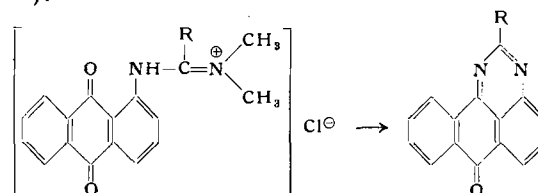
Bei der Aminolyse der N.N.N'-trisubstituierten Amidine mit Ammoniak oder primären Aminen gelingt es, successive die beiden im Amidin enthaltenen Amine zu ersetzen. Wie bei der Hydrolyse wurde in allen untersuchten Fällen zuerst das sekundäre Amin ausgetauscht:



Diesen Austausch des sekundären Amins haben wir bei Ringschlußreaktionen mit gutem Erfolg anwenden können. β -Ketoverbindungen trisubstituierter Amidiniumsalze lassen sich mit Ammoniumsalzen schwacher Säuren glatt zu Pyrimidinen cyclisieren:



Eingehend studiert wurde diese Reaktion an Anthrachinon-1-amidinen, aus denen wir Anthrapyrimidine erhielten^{24a)}:



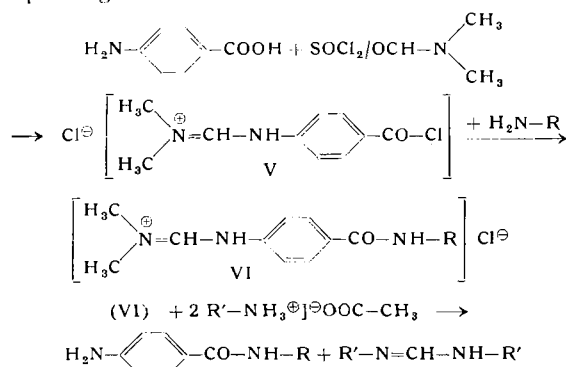
Der Ringschluß gelingt schon bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel sind Alkohole und als Ammoniakspender Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat am besten geeignet. In Tabelle 6 sind einige Pyrimidine, die nach dieser Methode synthetisiert wurden, zusammengestellt.

	Ausb. [%]	Ringschluß mit
4-Phenylchinazolin	90	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
4-Methylchinazolin	85	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
1.9-Anthrapyrimidin	90	$\text{NH}_4\text{OOC}-\text{CH}_3$
4-Chlor-1.9-anthrapyrimidin	85	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
4-Phenylmercapto-1.9-anthrapyrimidin	85	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
1.9-5.10-Dianthrapyrimidin	88	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
Py-C-Methyl-anthrapyrimidin	90	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
Py-C-Phenyl-anthrapyrimidin	95	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$
1.9-Anthrapyrimidin	40	NH_3

Tabelle 6. Pyrimidine aus Amidinen

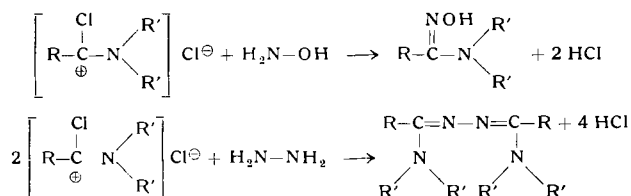
^{24a)} An diesen Arbeiten war G. Haese beteiligt.

Die aminolytische Spaltbarkeit der aus Aminen mit Amidchloriden erhaltenen Amidine bietet die Möglichkeit, Aminogruppen vorübergehend zu schützen. Hierfür sei ein Beispiel angeführt:



Mit dem aus *p*-Aminobenzoesäure mit Thionylchlorid und Dimethylformamid erhaltenen Säurechlorid (V) wurden Amine acyliert. Bei dieser Umsetzung ist die Aminogruppe in der Acylierungskomponente als Amidin geschützt. Anschließend wird mit dem Acetat eines primären Amins die Amidgruppe wieder abgespalten. Auch durch die Hydrolyse der Amidine zum Formamid und dessen Spaltung durch Säuren kann man die Aminogruppe wieder in Freiheit setzen.

Wie Amine reagieren auch Hydroxylamin und Hydrazin bzw. ihre Hydrochloride mit Amidchloriden. Wir erhielten dabei Amidoxime und Amidazine:



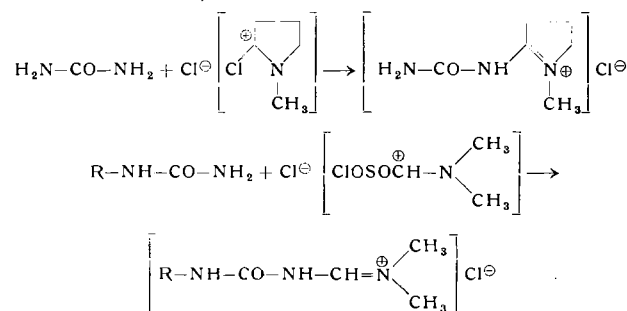
6. Reaktionen mit Säureamiden^{24b)}

Aus unsubstituierten Carbonamiden spalten Amidchloride glatt Wasser ab und liefern die entsprechenden Nitrile, was mit Dimethylformamidchlorid sehr leicht schon bei Raumtemperatur in wenigen Minuten erreicht wird. Mit Phosgen beginnt vergleichsweise die Wasserabspaltung erst bei viel höherer Temperatur, etwa bei 100 °C²⁵⁾.

	Ausb. [%]	Zeit	Temp. [°C]
Benzonitril	100	15 min	20
Phenylacetonitril	85	15 min	20
Anthrachinon-2-nitril	80	3 h	20
Adipinsäuredinitril	95	10 min	20

Tabelle 7. Nitrile aus Carbonsäureamiden mit Amidchloriden

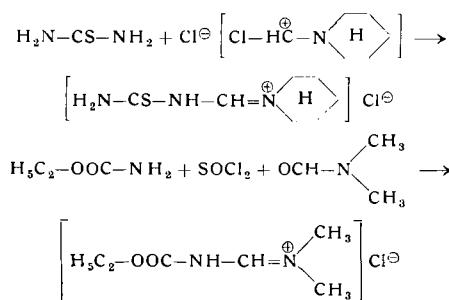
Harnstoff und seine Derivate verhalten sich gegen Amidchloride anders als die Carbonsäureamide; es entstehen Amidiniumsalze²⁶⁾.



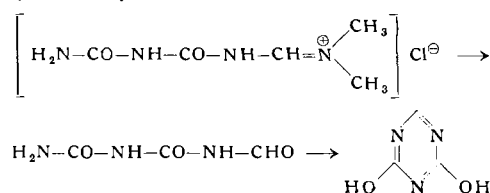
^{24b)} An diesen Arbeiten war K.-H. Beyer beteiligt.

²⁵⁾ Vgl. Engl. Pat. 488036 (1936), Imperial Chemical Industries.

In gleicher Weise reagieren Thioharnstoffe und Urethane.



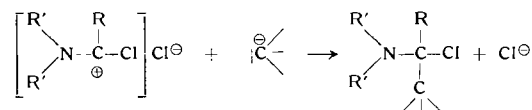
Unter den Verbindungen dieser Art werden die aus Formamidchloriden erhaltenen bei $p_H = 7$ glatt in die Formylverbindungen gespalten, z. B. erhält man aus dem Amidiniumsalz des Biurets das Formylbiuret, das zum Dihydroxytriazin cyclisiert werden konnte:



Dihydroxytriazin ist kürzlich von I. Flament, R. Promel und R. H. Martin erstmals synthetisch aus Cyanurchlorid erhalten worden²⁶⁾.

7. Reaktionen unter C-C-Verknüpfung

Amidchloride sind als stark elektrophile Agentien befähigt, mit Kohlenstoffverbindungen, die Carbeniatcharakter haben, unter Bildung einer C-C-Bindung zu reagieren:



Eine wichtige Anwendung dieser Reaktion ist unter dem Namen *Vilsmeiersche* Aldehydsynthese bekannt, bei der disubstituierte Formamid/POCl₃-Komplexe und – in einer Erweiterung – Amidchloride mit nucleophilen Aromaten umgesetzt werden.

Die *Vilsmeier*-Synthese ist bereits eingehend behandelt worden²⁷⁾, in diesem Zusammenhang seien daher lediglich einige neuere Beiträge erwähnt.

a) Reaktionen von Formamidchloriden mit nucleophilen Verbindungen

Es wurde schon erwähnt, daß Roh und Kochendörfer in der *Vilsmeier*-Reaktion Formamidchloride verwendeten⁴⁾. Bosshard und Zollinger haben sich dieser *Vilsmeier*-Variante neuerdings wieder angenommen⁸⁾. Sie stellten sicher, daß tatsächlich Formamidchloride mit nucleophilen Aromaten reagieren können. Es sei darauf hingewiesen, daß die Autoren versuchten, die fast stets beobachtete Überlegenheit der POCl₃-Addukte in der *Vilsmeier*-Reaktion theoretisch zu deuten.

Zu interessanten Ergebnissen kamen Arnold und Mitarbeiter^{12, 28)}, denen es vor kurzem gelang, Dimethylformamidchlorid zur Formylierung von Acetalen, Enoläthern und Chloräthern, zu verwenden. Eine Ergänzung dazu lieferten Eistert und Haussler²⁹⁾ mit der Formylierung von

²⁶⁾ I. Flament, R. Promel u. R. H. Martin, Helv. chim. Acta 42, 485 [1959].

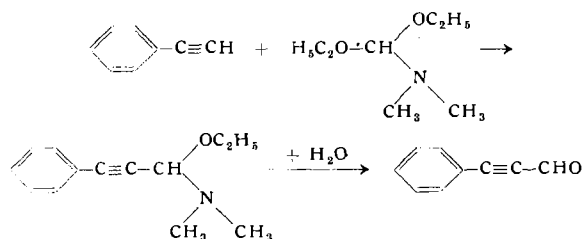
²⁷⁾ Einen vollständigen Überblick über die der *Vilsmeier*-Reaktion zugänglichen nucleophilen Verbindungen bis zum Jahre 1954 gibt O. Bayer in Houben-Weyl: Methoden der Org. Chemie, 4. Aufl. Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1954, Bd. 7/1, S. 29–38.

²⁸⁾ Z. Arnold u. J. Žemlička, Chem. Listy 52, 459 [1958].

²⁹⁾ B. Eistert u. F. Haussler, Chem. Ber. 92, 1921 [1959].

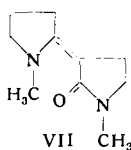
Endiol-diäthern. Schließlich hat man auch Phenylacetylen mit Amidchloriden nach Art der *Vilsmeier*-Reaktion umgesetzt³⁰⁾; dabei wurden β -Chlorzimtaldehyde erhalten.

Es sei hier erwähnt, daß wir die Formylierung des Methinwasserstoffs in Acetylenen mit Amidacetalen ebenfalls erreichen konnten. Bei dieser Art der Formylierung bleibt die Dreifachbindung erhalten:



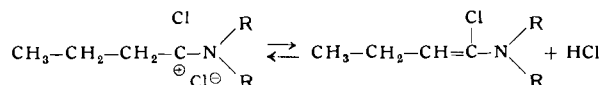
b) Selbstkondensation von Amidchloriden

Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob man außer Formamiden auch andere Säureamide nach Art der *Vilsmeier*-schen Aldehydsynthese mit nucleophilen Kohlenstoffverbindungen umsetzen könne. So ließen wir auf das Amidchlorid des N-Methylpyrrolidons, das sich bei manchen Untersuchungen als dem Dimethylformamidchlorid sehr



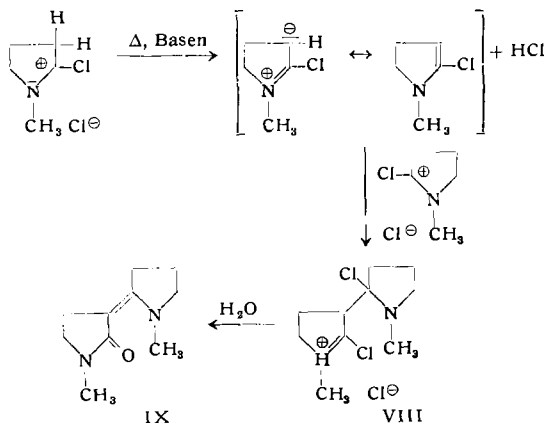
ähnlich erwiesen hatte, Dimethylanilin einwirken. Wir fanden als Reaktionsprodukt eine Base der Konstitution VII. Das Dimethylanilin wurde unverändert wiedergewonnen. Es diente offensichtlich nur als Protonenacceptor. Schließlich konnten wir durch bloßes Erhitzen des Amidchlorids die gleiche Kondensation erreichen.

J. v. Braun und Heymons^{2*)} hatten schon darauf hingewiesen, daß Amidchloride von Fettsäuren, die noch Wasserstoffatome in α -Stellung besitzen, dazu gebracht werden können, Chlorwasserstoff abzuspalten, z. B.



Die α -Stellung ist offenbar stark aktiviert.

Der Mechanismus der Selbstkondensation ist wahrscheinlich folgender: Durch Einwirkung von Protonenacceptoren



³⁰⁾ W. Ziegenbein u. W. Franke, DBP 1071684 (1957), Chemische Werke Huls.

^{*)} Diese Autoren haben neben O. Wallach die thermische Labilität der Amidchloride von Fettsäuren beobachtet und die Vermutung ausgesprochen, daß der Wasserstoff der α -Stellung an den Folge-reaktionen irgendwie beteiligt sei. — Der thermische Abbau aromatischer Amidchloride soll hier nicht behandelt werden (vgl. *J. v. Braun*, Angew. Chem. 47, 611 [1934]).

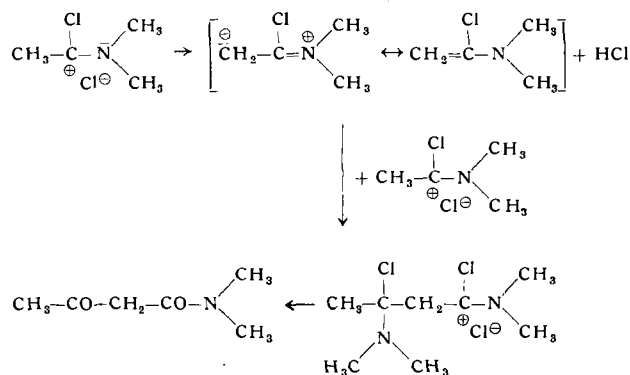
wird ein Proton abgespalten, das zurückbleibende Carbeniat greift das Amidchlorid nucleophil an, VIII entsteht als eigentliches Endprodukt der Reaktion und verseift bei der Isolierung zu IX.

Auf diese Weise haben wir die Kondensationsprodukte der in Tabelle 8 aufgeführten Lactame hergestellt³¹⁾.

Ausgangs-material	Kondensationsprodukt		
	Formel	Konstanten	Ausb.
N-Methylpyrrolidon		Kp _{0,8} = 157 °C Fp = 50–52 °C	90 %
N-Phenylpyrrolidon		Kp _{0,1} = 225–265 °C Fp = 127–129 °C	69 %
N-Cyclohexylpyrrolidon		Kp ₁ = 256–261 °C	83 %
N-Äthylcaprolactam		Kp ₁ = 155–161 °C Fp = 56–58 °C	67 %

Tabelle 8. Durch Selbstkondensation von Amidchloriden erhaltene Produkte

Es gelang uns weiterhin, die Reaktion auch auf offene Fettsäureamide zu übertragen, deren Amidchloride ebenfalls unter der Einwirkung von Hitze oder von Basen eine Selbstkondensation eingehen.



Eine derartige Selbstkondensation von Fettsäureamiden erreichten wir auch mit PCl_3 , PCl_5 und besonders POCl_3 . Die Kondensation der POCl_3 /Säureamidaddukte zu β -Keto-säureamiden wurde kürzlich auch von *H. Bredereck*, *R. Gompper* und *K. Klemm* beschrieben³²⁾.

An der thermischen Veränderung der Amidchloride der Fettsäuren ist also, wie *v. Braun* schon vermutete²⁾, in der Tat die α -Methylen-Gruppe beteiligt. Damit findet die relative Stabilität der Formamidchloride und die Tatsache, daß sie bei katalytischen Reaktionen den höheren Homologen vorgezogen werden, ihre Erklärung.

³¹⁾ M. Seefelder, DAS 1 089 760 (1958), BASF.

³²⁾ H. Bredereck, R. Gompper u. K. Klemm, Chem. Ber. 92, 1456 [1959]; Angew. Chem. 71, 32 [1959].

Amid	Säurechlorid	Kondensation durch	Produkt	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]
Essigsäurediäthylamid	COCl ₂	Erhitzen (80 °C)	Acetessigsäurediäthylamid	92–94/1,5	83
Essigsäurediäthylamid	COCl ₂	Triäthylamin	Acetessigsäurediäthylamid	92–94/1,5	66
Essigsäurediäthylamid	POCl ₃	Erhitzen (80 °C)	Acetessigsäurediäthylamid	92–94/1,5	64
N-Acetylpiperidin	COCl ₂	Erhitzen	Acetessigsäurepiperidin	108–110/0,5	79
Propionsäuredimethylamid . .	POCl ₃	Dimethylanilin	α-Methyl-β-keto-valeriansäuredimethylamid	82–83/0,4	68
N-Propionylpyrrolidin	POCl ₃	Dimethylanilin	α-Methyl-β-keto-valeriansäurepyrrolidid	111–112/0,4	91
N-Propionylmorpholin	POCl ₃	Dimethylanilin	α-Methyl-β-keto-valeriansäuremorpholid	134–135/0,8	80
Buttersäurediäthylamid . . .	POCl ₃	Dimethylanilin	α-Äthyl-β-keto-capronsäure-diäthylamid	98–100/0,8	53
N-Butyrylpyrrolidin	POCl ₃	Dimethylanilin	α-Äthyl-β-keto-capronsäurepyrrolidid	112–113/0,4	85
Tetraäthyladipinsäurediamid	COCl ₂	Erhitzen	Cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-diäthylamid	132–134/0,2	75

Tabelle 9. Kondensation von Amidn mit Säurechloriden

Amid	Produkt	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%]	Bemerkungen
Benzoediäthylamid	Benzoylessigsäure-diäthylamid	145–150/1,0	47,5	POCl ₃ als Kondensationsmittel, ferner Triäthylamin
Dimethylformamid	β-Dimethylaminoacrylsäurediäthylamid	113–115/0,4	23	Hydrolyse des Kondensationsgenisches mit eiskalter Kalilauge

Tabelle 10. Mischkondensation von Essigsäurediäthylamid und anderen Amidn

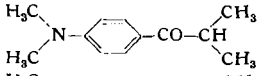
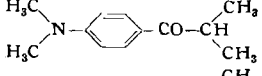
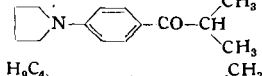
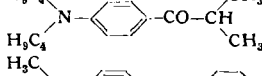
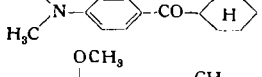
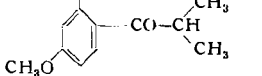
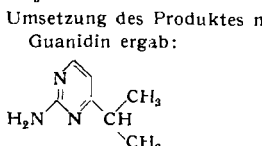
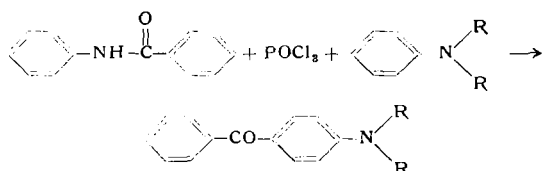
Säureamid	Kondens.-mittel	Reagens	Produkt	Konstanten	Ausb. [%]
Isobuttersäure-diäthylamid	POCl ₃	Dimethylanilin		Kp _{0,5} = 127–129 °C Fp = 46–49 °C	77,5
Isobuttersäure-pyrrolidid . .	COCl ₂	Dimethylanilin		Kp _{0,5} = 127–129 °C Fp = 46–49 °C	40
Isobuttersäure-pyrrolidid . .	POCl ₃	N-Phenylpyrrolidin		Fp = 77–80 °C	80,5
Isobuttersäure-pyrrolidid . .	COCl ₂	Di-n-butylanilin		Kp _{0,5} = 170–173 °C	61
Hexahydrobenzoylpyrrolidin	POCl ₃	Dimethylanilin		Fp = 82–84 °C	87,5
Isobuttersäure-diäthylamid .	POCl ₃	Resorcin-dimethyläther		Kp ₁ = 120–125 °C	63
Isobuttersäure-diäthylamid .	POCl ₃	Vinyläthyläther	Umsetzung des Produktes mit Guanidin ergab: 	Fp = 117–118 °C	25,5

Tabelle 11. Ketone aus Säureamidn

Es lag nahe, Mischkondensationen von Fettsäureamidchloriden mit Formamidchloriden bzw. Benzamidchloriden zu versuchen. Essigsäurediäthylamid ergab dabei folgendes Resultat³¹⁾ (Tabelle 10).

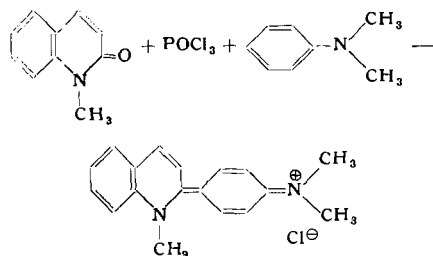
c) Ketonsynthesen mit Amidchloriden

Die ersten Versuche, Säureamide mit nucleophilen Aromaten unter den Bedingungen der *Vilsmeier*-Reaktion zu kondensieren, liegen schon über ein halbes Jahrhundert zurück. Nach einem Patent der Farbwerke Hoechst hat man aus Benzanilid und tertiären aromatischen Aminen mit POCl₃ p-Dialkylaminobenzophenone erhalten³³⁾:



³³⁾ DRP 41751 (1887), Farbwerke Hoechst.

Cyclische Säureamide von der Art des N-Methylchinolons-(2) und N-Methyl-anthrapyridons kondensieren mit Dimethylanilin in ähnlicher Weise³⁴⁾:



Der rote Farbstoff, den *M. C. Friedel* erhielt³⁵⁾, als er N-Methylacetanilid mit POCl₃ behandelte und dessen Konstitution später von *O. Fischer*, *A. Müller* und *A. Vils-*

³⁴⁾ DRP 269894 (1913), Farbenfabriken Bayer (Chem. Zbl. 1914, I, 721).

³⁵⁾ *M. C. Friedel*, Bull. Soc. chim. Paris (3) 17, 1027 [1894].

meier³⁶⁾ aufgeklärt wurde, ist in analoger Reaktion entstanden.

Vor kurzem führten Bosshard und Zollinger Ketonsynthesen nach Art der Vilsmeier-Synthese durch. Sie erhielten aus Dimethylbenzamid/ POCl_3 und Dimethylanilin p-Dimethylaminobenzophenon in 80% Ausbeute, aus Dimethylacetamid/ POCl_3 und Dimethylanilin Dimethylaminoacetophenon in 15% Ausbeute⁶⁾.

Den Versuchen, die Vilsmeier-Reaktion auf eine Keton-synthese auszudehnen, waren bisher also nur Teilerfolge beschieden. Besonders aliphatische Amidchloride reagieren kaum mit nucleophilen Aromaten. Der Grund ist zweifellos in der im vorigen Abschnitt geschilderten Selbstkondensation der Amidchloride zu sehen. Die Selbstkondensation tritt nicht mehr ein, wenn eine Verzweigung der Kohlenstoffkette der zugrundeliegenden Säure von der α -Stellung ausgeht. Daher gelingt es mit Amidchloriden α -verzweigter Fettsäuren glatt, elektrophile Substitutionen analog der Vilsmeier-Synthese durchzuführen. In Tabelle 11 sind einige Beispiele angegeben. Auch bei dieser Reaktion muß die Überlegenheit der POCl_3 -Addukte über die Dichloride erwähnt werden, die bereits Bosshard und Zollinger bei der Vilsmeier-Reaktion festgestellt haben⁶⁾.

8. Reaktion mit Halogen

J. v. Braun, F. Jostes und W. Münch³⁷⁾ beobachteten, daß bei den Imidchloriden Wasserstoff, der am α -C-Atom der Imidchloridgruppe steht, leicht durch Halogen zu ersetzen ist. Wir haben festgestellt, daß auch Amidchloride unter milden Bedingungen in α -Stellung selektiv halogenierbar sind. Z. B. liefert Dimethylpropionamidchlorid in Chloroform bei 0 °C α , α -Dichlorpropionsäuredimethylamidchlorid.

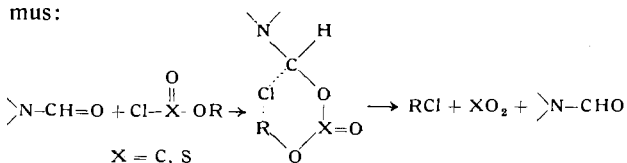
9. Verwandte Reaktionen

Von H. K. Hall³⁸⁾ sind Additionsverbindungen (X) von Säurebromiden an Dimethylformamid beschrieben worden.

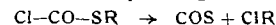
Mit Säurechloriden konnte er jedoch keine Addukte isolieren. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß die Aktivierung von Säurechloriden durch Dimethylformamid, die bei vielen Reaktionen beobachtet wurde, z. B. bei der Acylierung von Cellulose³⁹⁾ oder bei der Verseifung von Carbonsäurechloriden^{39a)}, Imidchloriden und Verbindungen von der Art des Cyanurchlorids, über derartige Addukte läuft. Die Annahme von Additionsverbindungen würde auch den katalytischen Einfluß N-disubstituierter Säureamide auf die Zersetzung von Chlorameisensäureestern und Chlorsulfinsäureestern, den wir vor Jahren erstmals beobachten und seither in manchen Fällen präparativ ausnutzen konnten, erklären.

Alkohole werden von starken Chlorierungsmitteln, wie Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid, meist leicht in die Alkylchloride übergeführt. Aber das letztere Agens versagt bei Alkoholen, deren Chlorsulfinsäureester, $\text{Cl-SO}_2\text{-O-R}$, keine Neigung besitzen, SO_2 abzuspalten. In solchen Fällen entstehen schließlich Schwefligsäureester als Endprodukte⁴⁰⁾. Beim Phosgen ist dieses Verhalten noch ausgeprägter. Um Chlorameisensäureester, die Primärprodukte der Reaktion, zu spalten, braucht man tertiäre Amine als Katalysato-

ren⁴¹⁾. Die ausgezeichnete Wirkung der Carbonamide auf diese Spaltung beruht vermutlich auf folgendem Mechanismus:



Auch Chlorameisensäure-thiolester werden durch Dimethylformamid unter Abspaltung von COS zerlegt:



Wir haben diese Reaktion benutzt, um in einigen, Mercaptogruppen enthaltenden Heterocyclen mit Phosgen und katalytischen Mengen Dimethylformamid die Mercapto-gruppe durch Chlor zu ersetzen (s. Tabelle 12)^{41a)}.

Produkt	Kp bzw. Fp	Ausb. [%]
2-Chlorbenzthiazol	Kp = 141 °C/30 Torr	81
2-Chlor-benzoxazol	Kp = 105 °C/32 Torr	83
2-Chlorpyrimidin	Fp = 63–66 °C	74
2,5-Dichlor-thiodiazol-(1,3,5)	Fp = 66–68 °C	92

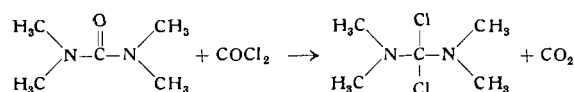
Tabelle 12. Chlorsubstituierte aus SH-substituierten Heterocyclen

B. Carbamidchloride

Die glatte Chlorierung aliphatischer und aromatischer Carbonsäureamide mit Phosgen ließ sich auch auf Harnstoffe übertragen. Dadurch ist eine neue Klasse von Kohlensäureabkömmlingen zugänglich geworden, die wir als Carbamidchloride bezeichnen.

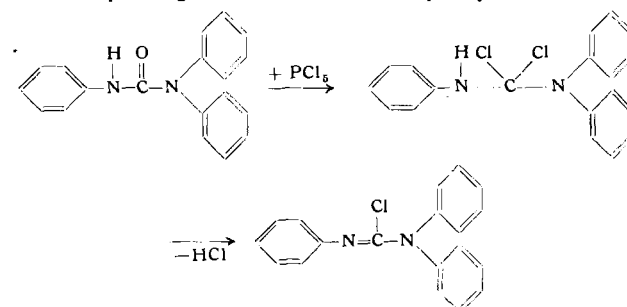
1. Darstellung

Da Harnstoff selbst durch Phosgen zu Carbonyl-diharnstoff verknüpft wird⁴²⁾, konnte die gewünschte Reaktion des Phosgens mit dem Carbamidsauerstoff am ehesten bei einem tetrasubstituierten Harnstoff erwartet werden. In der Tat liefert Tetramethylharnstoff das Tetramethylcarbamidchlorid in vorzüglicher Ausbeute. Andere Tetraalkylharnstoffe verhalten sich ebenso.



Die Reaktion ist nicht auf die persubstituierten Harnstoffe beschränkt. Vielmehr ist sie auch noch auf sym. disubstituierte Harnstoffe anwendbar, sofern nicht beide Substituenten aromatischer Natur sind.

Es ist hier zu erwähnen, daß A. Steindorff⁴³⁾ im Triphenylharnstoff durch Einsetzen des drastischer wirkenden Phosphorpentachlorids den Sauerstoff durch Chlor ersetzen konnte. Das entsprechende Carbamidchlorid hat dieser Autor wohl in Händen gehabt; die destillative Aufarbeitung seines Produktes brachte ihm aber sogleich unter HCl-Abspaltung Chlorameisensäure-triphenylamidin:



³⁶⁾ O. Fischer, A. Müller u. A. Vilsmeier, J. prakt. Chem. [2] 109, 60 [1925].

³⁷⁾ J. v. Braun, F. Jostes u. W. Münch, Liebigs Ann. Chem. 453, 113 [1926].

³⁸⁾ H. K. Hall jr., J. Amer. chem. Soc. 78, 2117 [1956].

³⁹⁾ R. C. Blume u. F. H. Swetey, TAPPI 37, 481 [1954].

^{39a)} E. Müller u. D. Fries, Privatmitteilung.

⁴⁰⁾ Vgl. z. B. die Bildung eines cyclischen Schwefligsäureesters aus Butin-(2)-diol-(1,4) (W. Reppe u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 596, 57 [1955]), oder aus Pentaerythrit-dibromhydrin (H. Pietsch u. H. Nagel, DBP 921890 (1955), Henkel u. Cie.).

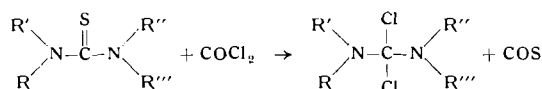
⁴¹⁾ A. Weickmann, DRP 857350 (1943), BASF.

^{41a)} An diesen Arbeiten war D. Leuchs beteiligt.

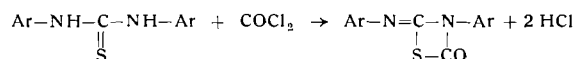
⁴²⁾ G. Kränzlein, H. Keller u. H. Schiff, DRP 689421 (1940), I.G. Farbenind., Liebigs Ann. Chem. 297, 374 [1896].

⁴³⁾ A. Steindorff, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 964 [1904].

Wir konnten den Kreis derjenigen Verbindungen, die sich zur Gewinnung von Carbamidchloriden heranziehen lassen, noch erweitern, als wir fanden, daß sich auch Thioharnstoffe glatt mit Phosgen nach der folgenden Gleichung umsetzen:



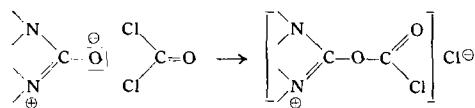
Hier gelingt es, die Reaktion auch auf Thioharnstoffe auszuweiten, die an jedem der beiden Stickstoffatome Arylreste tragen und auf solche, die nur an einem Stickstoffatom substituiert sind. Dieses Ergebnis war deshalb unerwartet, weil Will⁴⁴⁾ bereits Diarylthioharnstoffe mit Phosgen hat reagieren lassen und zu anderen Verbindungen, nämlich zu Carbonyl-thiocarbaryliden gekommen ist.



Diese Will'schen Produkte erhielten wir zwar ebenfalls, aber nur in untergeordneter Menge. Die systematische Untersuchung lieferte eine einfache Erklärung für diese Diskrepanz: Will hat mit einem Überschuß von Phosgen gearbeitet. Um N,N'-Diarylcarnamidchloride als Hauptprodukte zu bekommen, hat man diesen Überschuß tunlichst zu vermeiden.

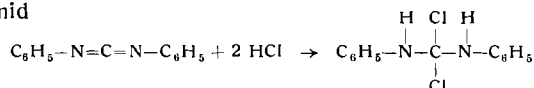
Außer Phosgen hat sich in manchen Fällen das Oxalylchlorid als brauchbares Chlorierungsmittel sowohl für Harnstoffe als auch für Thioharnstoffe erwiesen.

Wir nehmen an, daß der erste Schritt der Reaktion von Carbamiden mit Phosgen in einer nucleophilen Anlagerung des Carbamidsauerstoffes an den Kohlenstoff des Phosgens besteht. Das außerordentlich labile Zwischenprodukt zerfällt unter Abgabe von CO₂ in das Carbamidchlorid.



Vielfach gehen die in den verwendeten Lösungsmitteln unlöslichen Harnstoffe und Thioharnstoffe im Verlauf dieses ersten Reaktionsstadiums in Lösung. Als bald beginnen dann unter lebhafter Gasentwicklung die Carbamidchloride auszukristallisieren. Die Primäraddukte der Umsetzung von Thioharnstoffen mit Phosgen scheinen etwas stabiler zu sein. Sie können in manchen Fällen, wenn ein den Zerfall hemmendes — unpolares — Lösungsmittel verwendet wird, isoliert werden, entziehen sich aber meist einer exakten Analyse.

Das N,N'-Diphenyl-carbamidchlorid ist schon einmal beschrieben worden. Lengfeld und Stieglitz⁴⁵⁾ erhielten es durch Anlagerung von 2 Molekülen HCl an Diphenylcarbodiimid

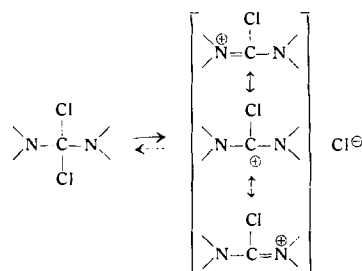


Ein weiteres Beispiel für diese Art der Darstellung von Carbamidchloriden wurde vor kurzem von R. Mecke und M. Kuhn⁴⁶⁾ veröffentlicht.

II. Konstitution und Eigenschaften

Die Carbamidchloride sind hier unpolar formuliert worden. Es kann jedoch kein Zweifel darüber bestehen, daß diese Verbindungen eine stark polare, wenn nicht dissozii-

erte C-Cl-Bindung besitzen. Die Polarität ist deutlicher ausgeprägt als bei den Amidchloriden, was in der vermehrten Resonanzmöglichkeit und dadurch größeren Stabilität des Kations seine Erklärung findet.



In Übereinstimmung damit zeigen die Carbamidchloride im IR-Spektrum bei 6 μ eine der C=N-Doppelbindung zukommende Bande⁴⁷⁾. Auch die übrigen Eigenschaften, ihre relativ hohen Schmelzpunkte, ihre Schwerlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln stehen in Einklang mit einer polaren Struktur.

Carbamidchlorid	Fp [°C]
N-tert. Butyl-	110–113
N,N'-Dimethyl-	138–143
N,N'-Diisopropyl-	100–105
N,N'-Diisobutyl-	60–63
N,N'-Diphenyl-	123–125
N-Phenyl-N'-isopropyl-	149–150
N-Phenyl-N'-benzyl-	141–144
N,N'-Dibenzyl-	108–111
N,N'-Di-p-methoxyphenyl-	116–118
N,N'-Di-m-chlorphenyl-	108–109
N-Phenyl-N'-cyclohexyl-	148–150
N-Cyclohexyl-N'-tetramethylen-	107–110
N,N-Dimethyl-N'-phenyl-	155–158
Tetramethyl-	110–112
N,N-Dimethyl-N'-pentamethylen-	144–145
N,N'-Dipentamethylen-	75–80
N,N,N'-Trimethyl-N'-phenyl-	30–40

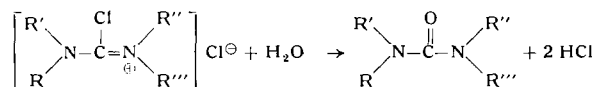
Tabelle 13. Carbamidchloride aus Harnstoffen

III. Reaktionen der Carbamidchloride

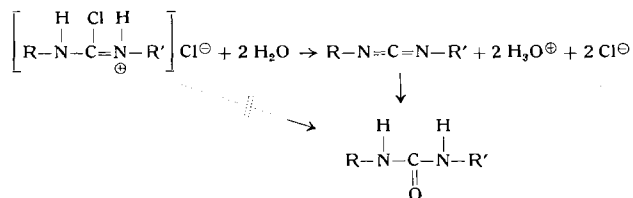
Allgemein sind die Carbamidchloride erheblich weniger reaktionsfreudig als die Amidchloride. Die Ursache dürfte wohl in der größeren Resonanzstabilisierung liegen.

1. Reaktion mit Wasser; Carbodiimide⁴⁸⁾

Die Hydrolyse tetrasubstituierter Carbamidchloride führt zurück zu den Harnstoffen. Sie läuft merklich langsamer als bei den Amidchloriden der Carbonsäuren:



Werden N,N'-disubstituierte Carbamidchloride hydrolysiert, so entstehen unter HCl-Abspaltung Carbodiimide. Diese Abspaltung geht viel rascher als die Hydrolyse zum Harnstoff; letzterer entsteht offenbar über das Carbodiimid.



Für die präparative Gewinnung der Carbodiimide muß man die entstehende Salzsäure mit Alkali abfangen, da

⁴⁴⁾ W. Will, Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 1486 [1881].

⁴⁵⁾ F. Lengfeld u. J. Stieglitz, Amer. chem. J. 17, 108 [1895].

⁴⁶⁾ M. Kuhn u. R. Mecke, Angew. Chem. 72, 462 [1960].

⁴⁷⁾ Dr. Brügel danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Spektren.

⁴⁸⁾ An diesen Arbeiten war G. Neubauer beteiligt.

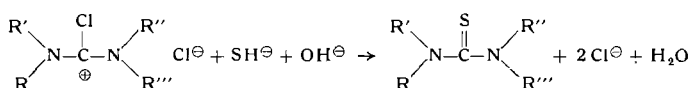
sonst die Verseifung der Carbodiimide zum Harnstoff eintritt. Die Zugabe von Alkali erübrigt sich natürlich bei der Darstellung säureunempfindlicher Carbodiimide, wie des N,N'-Di-(p-anisyl)-carbodiimids. Dieses überraschend einfache Verfahren liefert Carbodiimid mit hohen Ausbeuten und bietet experimentell keine Schwierigkeiten.

Carbodiimid	Ausb. [%]
Diisopropyl-	74
Phenyl-cyclohexyl-	78,5
Phenyl-benzyl-	70
Di-p-methoxy-phenyl- ..	67
Dicyclohexyl-	82

Tabelle 14
Carbodiimide aus Carbamidchloriden

2. Reaktionen mit SH-Verbindungen; Thioharnstoffe

Die geringere Reaktionsfähigkeit der Carbamidchloride zeigt sich auch beim Verhalten gegenüber Schwefelwasserstoff. Der Austausch von Chlor gegen Schwefel mit H₂S geht sehr langsam; er gelingt jedoch glatt mit dem stärker basischen Hydrosulfid-Ion. Trägt man Carbamidchloride in eine NaHS-Lösung ein, so fallen die entsprechenden Thioharnstoffe aus:

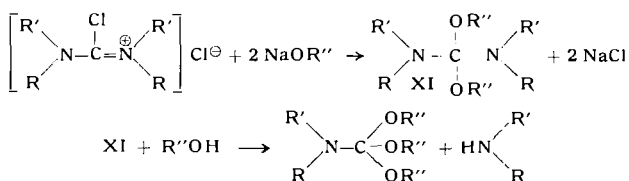


Thioharnstoff	Kp bzw. Fp	Ausb. [%]
Tetramethyl-	Fp = 78 °C	78
N,N'-Di-(pentamethylen)-	Fp = 51 °C	86
N,N,N'-Trimethyl-N'-phenyl-	Fp = 79 °C	82
N,N-Dimethyl-N'-pentamethylen- ..	Kp ₁ = 99 °C	70

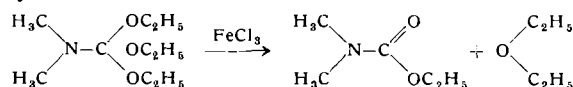
Tabelle 15
Thioharnstoffe aus Carbamidchloriden

3. Umsetzung mit Alkoholat; Harnstoffacetale und Dialkyl-carbaminsäureorthoester

Analog den Amidchloriden geben die Carbamidchloride mit Alkohol die entsprechenden Harnstoffacetale (XI). Bei dieser Umsetzung darf kein freier Alkohol anwesend sein, da die primär gebildeten Harnstoffacetale leicht zu disubstituierten Carbaminsäureorthoestern gespalten werden:



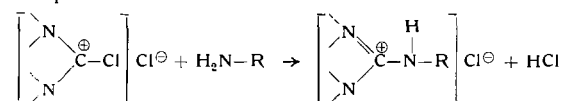
Die Konstitution des Orthoesters wurde durch Abbau mit FeCl₃ zu Dimethylcarbaminsäure-äthylester und Diäthyläther bewiesen.



Auch das Kernresonanzspektrum bestätigt die angenommene Struktur; es zeigt eindeutig 3-Äthoxylgruppen und eine Dimethylaminogruppe.

4. Reaktionen mit Aminen; Guanidine

Tetrasubstituierte Carbamidchloride kondensieren analog den Amidchloriden glatt mit primären Aminen. Man erhält pentasubstituierte Guanidine



Eine große Zahl pentasubstituierter Guanidine ist dadurch bequem zugänglich geworden.

Eingegangen am 15. August 1960 [A 77]

Untersuchung über Einschlußdiastereomerie und Bestimmung der absoluten Konfiguration des hexagonalen Harnstoffgitters

Von Dr. WILHELM SCHLENK jr.

Ammoniaklaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

Während es für das klassische Pasteursche Prinzip der Antipodentrennung noch nicht möglich ist, zu begründen bzw. vorauszusagen, welches der beiden entstehenden Diastereomeren das bildungsbe günstigste (energieärmere) sein muß, ist es für einen Fall von Einschlußdiastereomerie gelungen, diese Zuordnung aufzuklären. Gleichzeitig konnte die absolute Konfiguration des hexagonalen Harnstoff-Einschlußgitters ermittelt werden. Als Hilfsmittel für die Lösung beider Probleme diente ein Kohlenwasserstoff mit zwei gleichwertigen asymmetrischen C-Atomen in der Molekel. Es ergab sich, daß nur für Kohlenwasserstoffe das Prinzip der optimalen Raumerfüllung bzw. die Summe der van der Waalsschen Kräfte als allein ausschlaggebender Faktor für den relativen Energieinhalt zweier Diastereomere angenommen werden darf.

Grundlagen

Das klassische Pasteursche Prinzip der Antipodentrennung ist zwar thermodynamisch verständlich, d.h. es ist einzusehen, daß die Addukte aus einer optisch aktiven Base und der (+)- bzw. (-)-Form einer Säure nicht die gleiche Löslichkeit zeigen. Es ist aber bisher in keinem Fall möglich gewesen, vorauszusagen und zu begründen, welchem der beiden Diastereomeren die größere Stabilität zukommt.

Am Beispiel der neutralen Salze von L(+)-Leucinmethyl-ester mit rechtsdrehender und linksdrehender Dihydroxydiphthaloyldicarbonsäure wurde von Werner Kuhn und

K. Vogler¹⁾ gezeigt, daß beim schwerer löslichen Diastereomeren Energieinhalt und freie Energie kleiner sind als beim leichter löslichen, und daß das schwerer lösliche Diastereomere höhere Dichte aufweist. Daraus konnte der Schluß gezogen werden, daß die Packungsdichte, die beim Zusammenbau der beiden asymmetrischen Komponenten im Kristall auftritt, ein wichtiger Faktor für den Energieinhalt der Diastereomeren ist. Die Frage jedoch, warum bei dem einen Diastereomeren, dem (+)-Aminosäureester-(-)-Dicarbonsäuresalz, die Packungsdichte größer ist als bei dem

¹⁾ W. Kuhn u. K. Vogler, Z. Naturforsch. 6b, 232 [1951].