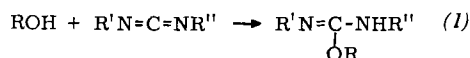


*Die kupferchlorid-katalysierte Addition von Alkoholen an aliphatische Carbodiimide (insbesondere Diisopropylcarbodiimid) zu O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffen erlaubt im Fall bifunktioneller Hydroxyverbindungen – α-Hydroxycarbonsäureester, Diole, Halogenalkohole, Aminoalkohole und cyclische Hydroxyäther – Folgereaktionen zu 5-, 6- und 7-gliedrigen 1,3-O,N- oder 1,3-N,N-Heterocyclen. O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe sind selektive Alkylierungsmittel. So lassen sich Alkohole mit Allylstruktur mit Hilfe von Diisopropylcarbodiimid veräthern; eine neue Veresterungsmethode über O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe wurde an der Mesitylencarbonsäure angewendet.*

## Einleitung

Die Addition von Alkoholen an Carbodiimide ist seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts bekannt<sup>[1]</sup>. Die damals unter Druck und erhöhter Temperatur<sup>[2]</sup> oder durch Verwendung der Natriumalkoholate<sup>[3,4]</sup> aus „Carbodiphenylimid“, Di(o-tolyl)- oder Di(p-tolyl)-carbodiimid gewonnenen Isoharnstoffäther (I) – insgesamt zwölf Verbindungen – waren bis vor rund 10 Jahren die einzigen Vertreter dieser Verbindungs-klasse<sup>[5]</sup>.



Ursache für das geringe Interesse an dieser Reaktion dürften die mühsame Darstellung<sup>[1,6]</sup> und die ausgeprägte Polymerisationsneigung<sup>[1,7]</sup> der damals verfügbaren Carbodiimide gewesen sein. Das gilt besonders für die bis 1938<sup>[8]</sup> einzigen bekannten aliphatischen Carbodiimide, Diäthyl-<sup>[9]</sup> und Di(n-propyl)carbodiimid<sup>[10,11]</sup>. Aus dem Jahr 1939 stammt der erste Hinweis, daß Dicyclohexylcarbodiimid von Alkoholen nicht angegriffen wird<sup>[12]</sup>. Anlässlich der Darstellung

einiger neuer N,N'-diaryls substituierter Isoharnstoffe nach der Alkoholat-Methode stellte Khorana<sup>[13]</sup> fest, daß Dicyclohexylcarbodiimid auch unter diesen Bedingungen mit Alkoholen (z. B. n-Butanol) nicht reagiert. Durch die Arbeiten von Erich Schmidt über die Stabilitätsverhältnisse<sup>[14,15]</sup> aliphatischer Carbodiimide und über deren rationelle Darstellung<sup>[16]</sup> waren die Voraussetzungen für eine Untersuchung der Alkohol-Addition auch an aliphatische Carbodiimide gegeben. Heute sind O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe durch Alkohol-Addition an aliphatische Carbodiimide meist zugänglich.

## 1. O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe aus monofunktionellen Alkoholen

Die einzigen Fälle einer spontanen Addition der Hydroxygruppe beobachtet man bei der Cyclisierung in situ aus Thioharnstoffen mit Quecksilberoxid gebildeter N-(β-Hydroxyäthyl)-N'-alkylcarbodiimide (2).

[13] H. G. Khorana, Canad. J. Chem. 32, 227 (1954).

[14] E. Schmidt u. W. Striewsky, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1285 (1941).

[15] E. Schmidt, W. Striewsky u. F. Hitzler, Liebigs Ann. Chem. 560, 222 (1948).

[16] a) E. Schmidt u. M. Seefelder, Liebigs Ann. Chem. 571, 83 (1951); vgl. Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 178. – Inzwischen wurden weitere Verfahren zur Gewinnung von Carbodiimiden entwickelt: b) Organic Syntheses 43, 31 (1963); c) B. V. Bucharov, Usp. Chim. 34, 212 (1965); d) E. Schmidt, D. Ross, J. Kittl u. H. H. von Düsel, Liebigs Ann. Chem. 612, 11 (1958); e) H. Walther, DDR.-Pat. 22437 (1959), Chem. Abstr. 58, 2382f (1963); f) E. Dyer u. R. E. Read, J. org. Chemistry 26, 4388 (1961); g) W. Neumann u. P. Fischer, Angew. Chem. 74, 801 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 621 (1962); h) T. W. Campbell, Österr. Chemiker-Ztg. 63, 209 (1962); i) W. S. Wadsworth u. W. D. Emmons, J. Amer. chem. Soc. 84, 1316 (1962); k) H. H. Ulrich u. A. A. R. Sayigh, Angew. Chem. 74, 900 (1962), Angew. Chem. internat. Edit. 1, 595 (1962); J. chem. Soc. (London) 1963, 5558; Angew. Chem. 76, 781 (1964), Angew. Chem. internat. Edit. 3, 639 (1964); l) P. Schlack u. G. Keil, Liebigs Ann. Chem. 661, 164 (1963); m) A. Messmer, I. Pintér u. F. Szegö, Angew. Chem. 76, 227 (1964), Angew. Chem. internat. Edit. 3, 228 (1964); n) H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder u. H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 (1964); o) B. Anders u. E. Kühle, Angew. Chem. 77, 430 (1965), Angew. Chem. internat. Edit. 4, 430 (1965); p) R. Neidlein u. E. Henkelbach, Tetrahedron Letters 1965, 149; q) P. Schnegg, Dissertation, Universität München, 1965.

[\*] Neue Anschrift: Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen.

[1] H. G. Khorana, Chem. Reviews 53, 145 (1953).

[2] F. Lengfeld u. J. Stieglitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 926 (1894).

[3] J. Stieglitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 573 (1895).

[4] F. B. Dains, J. Amer. chem. Soc. 21, 136 (1899).

[5] Die erste Verbindung mit Isoharnstoffäther-Struktur war die von T. Sandmeyer aus Anthranilsäure und Iminokohlensäure-ester dargestellte Äthoxymethylenanthranilsäure (O-Äthyl-N,N'-bis(o-carboxyphenyl)isoharnstoff); vgl. Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 2650 (1886).

[6] W. Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 10 (1874).

[7] F. Zetzsche, H. E. Meyer, H. Overbeck u. W. Nerger, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1512 (1938).

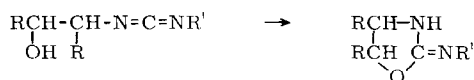
[8] E. Schmidt, F. Hitzler u. E. Lahde, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1933 (1938).

[9] H. Staudinger u. E. Hauser, Helv. chim. Acta 4, 861 (1921).

[10] F. Chancel, Bull. Soc. chim. France [3] 9, 238 (1893); C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 116, 329 (1893).

[11] H. Lecher, F. Graf, C. Heuck, K. Köberle, F. Gnädinger u. F. Heydweiller, Liebigs Ann. Chem. 445, 35 (1925).

[12] F. Zetzsche u. A. Fredrich, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1735 (1939).



(2a), R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = Alkyl, Aryl [17] (3)

(2b), R = H; R' = Allyl [8]

Dabei entstehen 2-Imino-1,3-oxazolidine (3), die man als cyclische „Isoharnstoffäther“ auffassen kann. Ebenso ist für 3-Hydroxypropyl-allylcarbodiimid die Konstitution eines 2-Allylimino-tetrahydro-1,3-oxazins angenommen worden [14].

Die Addition von Alkoholen an aliphatische Carbodiimide gelingt seit der Entdeckung der Kupfersalz-Katalyse durch Schmidt und Moosmüller [18]: In Gegen-

Tabelle 1. O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe (1) aus monofunktionellen Alkoholen und Dialkylcarbodiimiden.

| R'   | R''  | Ausb.<br>[%] | Kp [°C/Torr]<br>(Fp [°C]) | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> | d <sub>4</sub> <sup>20</sup> | Lit.         |
|------|------|--------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| I    | I    | 98           | 54/10                     | 1,4379                       | 0,88045                      | [18]         |
| n-Bu | Cy   | 93           | 132–134/11                | 1,4772                       | 0,9446                       | [18]         |
| Cy   | Cy   | 94           | 162–163/11<br>(32–33)     | 1,4945 [b]                   | —                            | [18,<br>20]  |
| Me   | t-Bu | 90           | 51–53,5/11                | 1,4460                       | 0,9053                       | [18]         |
| Me   | t-Bu | 85           | 58–60/10                  | 1,4438                       | 0,8894                       | [21]         |
| I    | I    | 94           | 64–65/10                  | 1,4340                       | 0,8649                       | [18]         |
| I    | I    | 88           | 103–105/10                | 1,4414                       | 0,9071                       | [18]         |
| I    | I    | 92           | 123/11                    | 1,4509                       | 0,8833                       | [18]         |
| I    | I    | 81           | 87–89/10                  | 1,4397                       | 0,8582                       | [21]         |
| n-Bu | n-Bu | 65           | 58/0,001                  | 1,4478 [b]                   | —                            | [20]         |
| I    | I    | 99           | 86–88/0,006               | 1,4516                       | 0,9745                       | [22]         |
| I    | I    | 73           | (53)                      | —                            | —                            | [22]         |
| I    | I    | 93           | 140–141/10                | 1,4458                       | 0,8569                       | [18]         |
| I    | I    | 88           | 65–67/0,002               | 1,4764                       | 0,9887                       | [22]         |
| I    | I    | 97           | 72–74/0,003               | 1,4649                       | 0,9674                       | [22]         |
| I    | I    | 93           | 66–67/10                  | 1,4298                       | 0,8508                       | [18]         |
| I    | I    | 92           | 115–117/10                | 1,4632                       | 0,9144                       | [18]         |
| n-Bu | n-Bu | 65           | 58/0,001                  | 1,4478 [b]                   | —                            | [20]         |
| I    | I    | 88           | 75–77/0,002               | 1,4584                       | 0,8895                       | [22]         |
| I    | I    | 82           | 84–86/0,002               | 1,4726                       | 0,9343                       | [22]         |
| I    | I    | 64           | 67–68/9                   | 1,4264                       | 0,8377                       | [18]         |
| I    | I    | 51           | 81,5–82,5/10              | 1,4331                       | 0,8491                       | [18]         |
| Me   | t-Bu | 68           | 80–82/10                  | 1,4431                       | 0,8750                       | [18]         |
| I    | I    | 97           | 123/0,01                  | 1,5213                       | 0,9830                       | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 86           | 128,5–130/<br>0,001       | 1,4663                       | 0,9337                       | [19]         |
| I    | I    | 99           | 122,5/0,001               | 1,5248                       | 0,9948                       | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 97           | 97–98/0,005               | 1,5010                       | 0,9960                       | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 97           | 102–103/0,01              | 1,4597                       | 0,8703                       | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 94           | (83,5–84)                 | —                            | —                            | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 98           | 75–76/10                  | 1,4503                       | 0,8829                       | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 98           | 92–93/0,01                | 1,5001                       | 0,9620                       | [19,<br>19a] |
| I    | I    | 71           | (42)                      | —                            | —                            | [19a]        |
| I    | I    | 72           | (110–111)                 | —                            | —                            | [19a]        |

[a] Hier und in den folgenden Tabellen bedeuten die Abkürzungen: I = Isopropyl, Cy = Cyclohexyl, n-Bu = n-Butyl, Me = Methyl.  
[b] n<sub>D</sub><sup>25</sup>.

[17] H. G. Söderbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 1897 (1895).

[18] E. Schmidt u. F. Moosmüller, Liebigs Ann. Chem. 597, 235 (1956).

[19] E. Däbritz, Dissertation, Universität München, 1963.

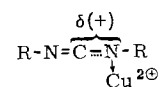
wart von Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-chlorid (z. B. 0,075 mMol CuCl<sub>2</sub> auf 100 mMol Diisopropylcarbodiimid [19]) lassen sich primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole in stöchiometrischem Verhältnis ohne Lösungsmittel in schwach exothermer Reaktion bei Raumtemperatur umsetzen. Die nach dieser Methode bisher dargestellten O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe (1) zeigt Tabelle 1.

Carbodiimide sind schwach elektrophil. Der elektrophile Charakter des zentralen Carbodiimid-Kohlenstoffs ist, wie Hünig [23] durch das Reaktionsvermögen verschieden substituierter Carbodiimide bei der Wasseranlagerung belegen konnte, um so stärker, je weniger basisch die benachbarten N-Atome sind. Die Verwendung von Diarylcarbodiimiden trägt diesem Umstand Rechnung, wenngleich der mit Phenyl- und Tolyresten erzielte Effekt sehr gering ist: Für die Alkohol-Addition sind Druck und hohe Temperatur notwendig [2].

Ein Alkoholat-Zusatz [3,4] verbessert zwar die Chance des nucleophilen Angriffs des Alkohols, läßt jedoch die geringe Additionsbereitschaft des Carbodiimids unverändert, weshalb aliphatische Vertreter wie Dicyclohexylcarbodiimid so offenbar nicht umgesetzt werden können.

Erst die Säurekatalyse verleiht dem Carbodiimid eine solche Elektrophilie, daß eine stürmische Wasser-Addition eintritt; ebenso werden die in großer Zahl bekannten Anlagerungen H-acider Verbindungen [1] von einer primären Proton-Addition eingeleitet [24]. Die prinzipielle Möglichkeit der säurekatalysierten Alkohol-Addition bemerkte Stieglitz [2] bereits bei seinen ersten „Isoharnstoffäther“-Darstellungen. Auch Khorana hat in Gegenwart von Di(p-nitrophenyl)hydrogenphosphat aus Dicyclohexylcarbodiimid und Methanol den entsprechenden O-Methyl-isoharnstoff gewonnen [25].

Die katalytische Wirkung von Metallhalogeniden, wie Kupfer(II)-chlorid und neuerdings auch Zinkchlorid [26], beruht vermutlich auf einer koordinativen Komplexbildung am Stickstoff, wodurch die Reaktivität des Carbodiimid-Kohlenstoffatoms gegenüber nucleophilen Partnern erheblich gesteigert wird.



## 2. O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe mit einer weiteren funktionellen Gruppe

### 2.1. α-Hydroxycarbonsäureester und Dialkylcarbodiimide

Das erste Beispiel dafür, daß sich an die CuCl<sub>2</sub>-katalysierte Alkohol-Addition Folgeaktionen anschließen können, gab die Umsetzung von α-Hydroxycarbonsäureestern mit Dialkylcarbodiimiden zu 1,2-Imino-3-

[19a] E. Schmidt, E. Däbritz u. K. Thulke, Liebigs Ann. Chem. 685, 161 (1965).

[20] S. E. Forman, C. A. Erickson u. H. Adelman, J. org. Chemistry 28, 2653 (1963).

[21] W. Carl, Dissertation, Universität München, 1960.

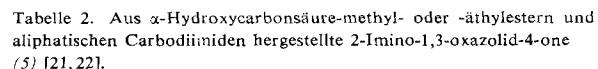
[22] E. Schmidt u. W. Carl, Liebigs Ann. Chem. 639, 24 (1961).

[23] S. Hünig, H. Lehmann u. G. Grimmer, Liebigs Ann. Chem. 579, 87 (1953).

[24] Für die Anlagerung von Phenolen an Carbodiimide nimmt E. Vowinkel, Chem. Ber. 96, 1702 (1963), auf Grund der Lösungsmittelabhängigkeit eine Simultanaddition von Proton und Phenolat-Ion an.

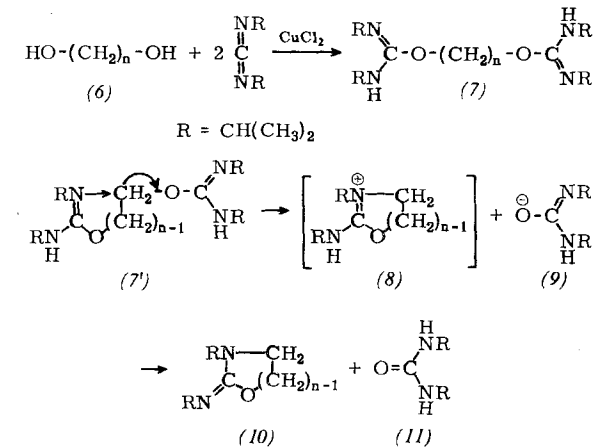
[25] H. G. Khorana, Canad. J. Chem. 32, 261 (1954).

[26] E. Schmidt, A. Reichle, M. Wandel u. W.-R. Carl, DAS 1181202 (1962).

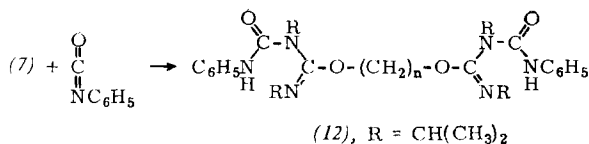
$$\left[ \begin{array}{c} R^1R^2C-C(=O)OR^5 \\ | \\ O-C-NR^3 \\ || \\ HNR^4 \end{array} \right] \rightleftharpoons \begin{array}{c} R^1R^2C-C(=O) \\ | \\ O-C-NR^3 \\ || \\ NR^4 \end{array} + R^5OH$$


|   | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Ausb.<br>[%] | Kp<br>[°C/Torr] | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> <sub>4</sub> |
|---|-----------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|------------------------------|---|
|   | H               | I              | I              | 91           | 96—98/10        | 1,4662                       | 1,0161                                    |
|   | H               | Me             | t-Bu           | 96           | 101—103/13      | 1,4755                       | 1,0510                                    |
| 3 | H               | I              | I              | 92           | 92—94/11        | 1,4569                       | 0,9798                                    |
|   | H               | Me             | t-Bu           | 90           | 89—91/10        | 1,4638                       | 1,0061                                    |
| 3 | CH <sub>3</sub> | Me             | t-Bu           | 72           | 85—87/10        | 1,4560                       | 0,9783                                    |

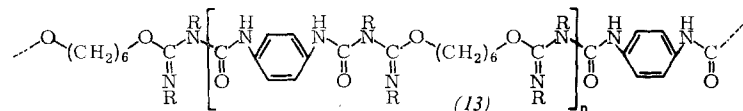
Für das Verhalten von Diolen (6) gegenüber Diisopropylcarbodiimid lassen sich folgende Reaktionsschritte formulieren, bei denen entweder O,O'-Alkylen-bis-isoharnstoffe (7) oder 1,3-Oxaza-Verbindungen (10) und N,N'-Diisopropylharnstoff (11) gebildet werden.



Die Addition des Diols an zwei Mol Carbodiimid führt zum ringfreien Endprodukt, wenn der Alkohol mehr als drei Methylengruppen hat ( $n > 3$ ). Die in fast quantitativer Ausbeute entstehenden O,O'-Alkylenis(N,N'-diisopropyl-isoharnstoffe) (7) ( $n = 4,6$ )<sup>[19,19a]</sup> ähneln mit Phenylisocyanat biuret-ähnliche Addukte (2), die als Derivate von N,N'-Diisopropyl-N-(N'-phenylcarbamoyl)isoharnstoff zu betrachten sind.



Mit Diisocyanaten, z.B. n-Hexylen-diisocyanat oder p-Phenylendiisocyanat, sind mit O,O'-Alkylen-bis-isoharnstoffen wie (7) ( $n = 6$ ) lineare Makromoleküle (13) erhältlich.

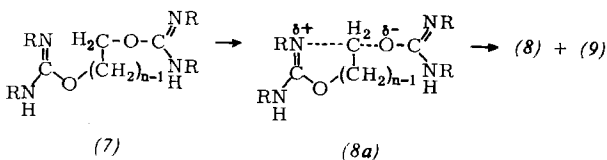


Die Primäraddukte von Äthylenglykol und Trimethylenglykol an Diisopropylcarbodiimid unterliegen einer spontanen Cyclisierung, die durch einen intramolekularen  $S_N2$ -Angriff des Imino-Stickstoffs ausgelöst wird. Dieser Reaktionsschritt läßt sich gut an Hand der Farbänderungen verfolgen<sup>[19]</sup>, die durch das im aktivierten Carbodiimid komplex gebundene Kupfer(II)-Ion bedingt sein dürften.

Durch Protonübergang vom mesomeriestabilisierten cyclischen Isouronium-Ion (8) zum stark basischen Isoharnstoff-Anion (9) [27] entstehen 3-Isopropyl-2-isopropylimino-1,3-oxazolidin (10) (n=2) [28] bzw. 3-Isopropyl-2-isopropylimino-tetrahydro-1,3-oxazin (10) (n=3) neben (11) [19a].

Für Äthylenglykol verläuft die Reaktion so stürmisch, daß gekühlt werden muß, um Ausbeuteverminderungen zu vermeiden. Die Bildung des sterisch weniger begünstigten Tetrahydrooxazin-Ringes bedarf für gute Ausbeuten bereits längerer Reaktionszeit und schwacher Erwärmung. Der isolierbare O,O'-Butylen-bisisoharnstoff (7) ( $n = 4$ ) aus 1,4-Butandiol geht erst bei 15-stdg. Erhitzen auf 120 °C in (11) und das gespannte Siebenring-System des 3-Isopropyl-2-isopropylimino-hexahydro-1,3-oxazepins (10) ( $n = 4$ ) über<sup>[19]</sup>.

Bei den erwähnten Umsetzungen wie auch bei allen später beschriebenen Reaktionen vom  $S_N2$ -Typ, für die eine Ladungstrennung im Übergangszustand (8a) kennzeichnend ist, sollte ein polares Lösungsmittel vorteilhaft sein; dies konnte experimentell bestätigt werden. Dimethylformamid, das fast immer gewählt wurde, gestattet darüber hinaus die glatte Abtrennung des Nebenproduktes N,N'-Diisopropylharnstoff, der in kaltem Dimethylformamid schwer löslich ist. Außerdem erwies sich der Dimethylformamid-Zusatz gelegentlich auch bei Additionen, die ohne Sekundärreaktion verlaufen, als günstig.

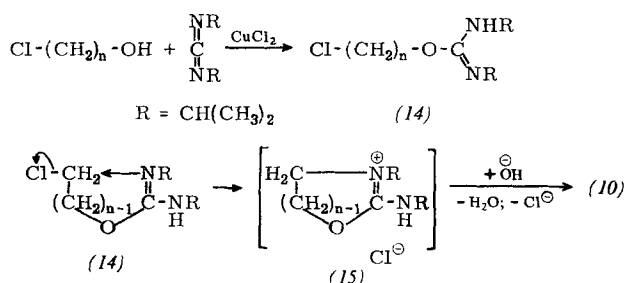


[27] D. V. Kashelikar u. C. Ressler, J. Amer. chem. Soc. 86, 2467 (1964), diskutieren für die Dehydratisierung von Carbobenzoxyl-asparagin und Carbobenzoxyl-L-glutamin mit Dicyclohexylcarbodiimid zu den entsprechenden  $\omega$ -Aminosäurenitrilen ebenfalls eine intramolekulare Substitution unter Austritt des Isoharnstoff-Anions.

[28] 2-Arylimino-3-methyl-1,3-oxazolidine sind aus Isocyanid-dichloriden und N-Methyl-äthanolamin zugänglich: E. Kühle, Angew. Chem. 74, 861 (1962), Tabelle 2; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 647 (1962).

### 2.3. Halogenalkohole mit primärer Hydroxygruppe und Dialkylcarbodiimide

$\alpha,\omega$ -Halogenalkohole erfahren einen der Diol-Cyclisierung analogen Ringschluß zu Hydrochloriden (15), aus denen mit wäßriger  $K_2CO_3$ -,  $NaOH$ - oder  $KOH$ -Lösung die 2-Imino-1,3-oxaza-Verbindungen (10) freigesetzt werden.



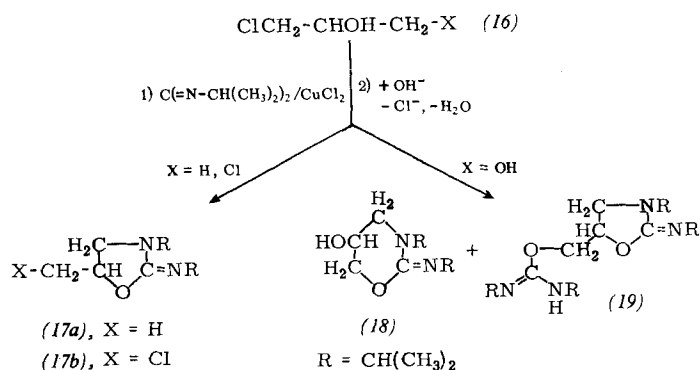
Eine Ausnahme bildet 4-Chlorbutan-1-ol, von dem sich der Isoharnstoff (14) ( $n = 4$ ) gewinnen läßt; erst bei längerem Erwärmen wird das 1,3-Oxazepin (10) ( $n = 4$ ) erhalten.

Tabelle 3. Aus Diisopropylcarbodiimid und Diolen (Methode I) oder Halogenalkoholen (Methode II) synthetisierte 2-Imino-1,3-oxaza-Verbindungen (10).

| n | Kp<br>[°C/Torr] | $n_D^{20}$ | $d_4^{20}$ | IR<br>C=N-Bande<br>[cm <sup>-1</sup> ] | Ausb. [%] |    | Lit.     |
|---|-----------------|------------|------------|--|-----------|----|----------|
|   |                 |            |            |  | I         | II |          |
| 2 | 86–87/9         | 1,4603     | 0,9398     | 1682                                   | 91        | 78 | [19,19a] |
| 3 | 95/9            | 1,4709     | 0,9448     | 1642                                   | 91        | 74 | [19,19a] |
| 4 | 96–97/10        | 1,4659     | 0,9247     | 1684                                   | 83        | 34 | [19]     |

### 2.4. Halogenalkohole mit sekundärer Hydroxygruppe und Dialkylcarbodiimide

Die Umsetzung von Alkoholen des Typs (16) verlief nach folgendem Schema:



Aus 1-Chlorpropan-2-ol [(16),  $X = \text{H}$ ] und 1,3-Dichlorpropan-2-ol [(16),  $X = \text{Cl}$ ] wurden 5-methyl- bzw. 5-chlormethyl-substituierte 2-Imino-1,3-oxazolidine (17a) bzw. (17b) erhalten, und zwar in niedrigeren Ausbeuten als die Cyclisierungsprodukte der primären Halogenalkohole.

Die Behandlung von 1-Chlorpropan-2,3-diol [(16),  $X = \text{OH}$ ] mit zwei Mol Diisopropylcarbodiimid in Dimethylformamid führte überraschenderweise nicht zu

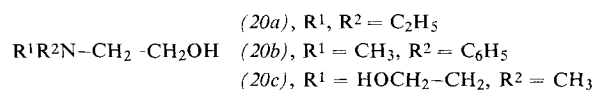
halogenhaltigen Fünfring-Basen und Diisopropylharnstoff. Statt dessen isolierte man das Gemisch zweier Verbindungen, denen auf Grund des IR-Spektrums und der Elementaranalyse die Strukturen (18) und (19) zugesprochen wurden.

Tabelle 4. Umsetzungsprodukte von Halogenalkoholen  $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{X}$  mit Diisopropylcarbodiimid.

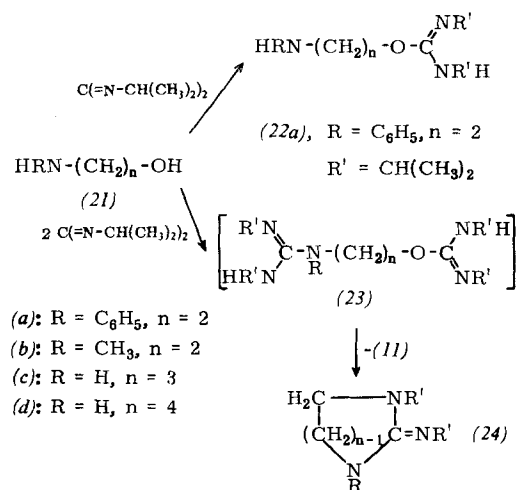
| X  | End-<br>produkt | Ausb.<br>[%] | Kp [°C/Torr] | $n_D^{20}$ | $d_4^{20}$ | IR<br>C=N-Bande<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
|----|-----------------|--------------|--------------|------------|------------|--|
| Cl | (17b)           | 62           | 113–114/9    | 1,4791     | 1,0448     | 1682                                   |
| H  | (17a)           | 33           | 92–93/10     | 1,4597     | 0,9170     | 1685                                   |
| OH | (18)            | (81)         | 105–106/0,02 | 1,4788     | —          | 1665                                   |
|    | (19)            | 74           | 124–125/0,02 | 1,4755     | —          | 1682                                   |

### 2.5. Aminoalkohole mit primärer oder sekundärer Aminogruppe und Dialkylcarbodiimid

Alkohole wie (20) mit tertiären Aminogruppen liefern



mit Diisopropylcarbodiimid ohne Folgereaktion in fast quantitativer Ausbeute O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffe oder O,O'-Alkyliden-bis-N,N'-dialkylisoharnstoffe (vgl. Tab. 1). Dagegen können zur Hydroxygruppe  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -ständige sekundäre und primäre Aminogruppen, wie sie in den Aminoalkoholen (21) vorliegen, im Diisopropylcarbodiimid-Addukt intramolekulare Substitutionen bewirken:



Während der Alkohol (21a) mit Diisopropylcarbodiimid (Molverhältnis 1:1) noch zum O,N,N'-substituierten Isoharnstoff (22a) führt (Ausb. 99 %) [19,19a], läßt sich auf diese Weise beim entsprechenden aliphatisch substituierten sekundären Amin (21b) kein einheitliches Endprodukt gewinnen. Für eine stöchiometrisch glatte Reaktion muß man zum N-Methyl-äthanolamin (21b) die doppelte Molmenge Carbodiimid zugeben; dabei tritt Cyclisierung zu 2-Isopropylimino-1-methyl-imidazolidin (24a) ein. Analog entstehen aus (21c) und (21d) 3-Isopropyl-2-isopropylimino-hexahydropyrimidin.

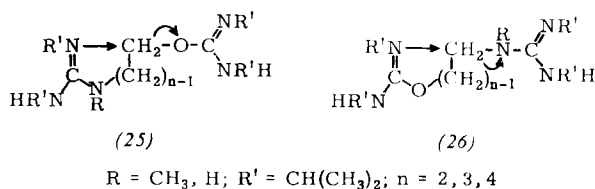
Tabelle 5. Aus Aminoalkoholen mit Diisopropylcarbodiimid erhaltene cyclische Guanidine (24) [19].

| End-<br>produkt | Ausb.<br>[%] | Kp<br>[°C/Torr] | $n_D^{20}$ | $d_4^{20}$ | IR<br>C—N-Bande<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
|-----------------|--------------|-----------------|------------|------------|--|
| (24b)           | 84           | 93–94/9         | 1,4766     | 0,9133     | 1662                                   |
| (24c)           | 82           | (Fp. – 71°C)    | —          | —          | 1599 [*]                               |
| (24d)           | 77           | 107–109/13      | 1,4741     | —          | 1620                                   |

[\*] Als KBr-Preßling vermessen.

din (24c) bzw. 3-Isopropyl-2-isopropylimino-heptahydro-1,3-diazepin (24d).

Der erste Schritt bei der Einwirkung von Carbodiimid auf die Aminoalkohole (21b) bis (21d) dürfte dem der Bisoharnstoff(7)-Bildung aus Diolen analog sein. Statt zweier Hydroxygruppen lagern sich jetzt im Primärschritt je eine Hydroxy- und eine Aminogruppe an zwei Moleküle Carbodiimid zum hypothetischen Addukt (23) an<sup>[29]</sup>. Der anschließende Ringschluß wird auch hier durch einen Nachbargruppeneffekt ausgelöst. Bei der Diol-Cyclisierung substituiert der Imino-Stickstoff eine Isoharnstoffgruppe (siehe Formel (7')); im asymmetrischen Addukt (23) bestehen dagegen zwei Möglichkeiten für den Substitutionsschritt, bei dem entweder über (25) cyclische Guanidine oder nach (26) Oxaza-Verbindungen aufgebaut werden können.



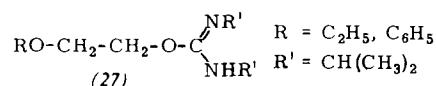
Die Reaktionen verlaufen – offensichtlich über den Komplex (25) – zu den 1,3-Diazaverbindungen (23b) bis (23d); dies entspricht dem theoretisch erwarteten Reaktionsablauf. Das Harnstoff-Anion tritt leichter als das Guanidin-Anion aus. Hammett und Pfluger<sup>[30]</sup> zeigten an Hand der Geschwindigkeiten, mit denen andere Substituenten durch die Trimethylaminogruppe verdrängt werden, daß ein Substituent um so langsamer aus dem Molekülverband austritt, je leichter er

umgekehrt als eintretende Gruppe reagieren würde. Einer hohen Reaktivität der Guanidingruppe als nucleophile Agens entspricht somit ein geringes Bestreben, gemäß Modell (26) als Guanidyl-Anion substituiert zu werden.

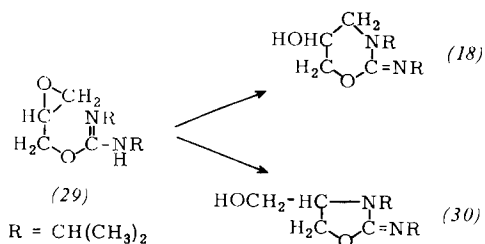
Auch Ringschlußreaktionen mit acylierten Carbodiimiden<sup>[31]</sup> dürften intramolekulare Substitutionen unter Beteiligung der Guanidingruppe zugrundeliegen.

## 2.6. Hydroxyäther und Dialkylcarbodiimide

Die Carbodiimid-Addukte (27) von  $\beta$ -Alkoxyalkoholen zeigen keine Folgereaktionen, wie für den Glykolmonoäthyläther<sup>[18]</sup> und -monophenyläther<sup>[19, 19a]</sup> bekannt ist (vgl. auch Tab. 1).



Gespannte cyclische Äther mit  $\beta$ - oder  $\gamma$ -ständigen Hydroxygruppen (vgl. Tab. 6) können nach dem Additionsschritt Ringöffnung erleiden. Der gespannte Dreiring des Glycids (28) unterliegt nach der Primärreaktion zu (29) bei Raumtemperatur einer spontanen Öff-



nung. Bei der stark exothermen Umsetzung fand man als Endprodukt ein Gemisch zweier Verbindungen, für die die Strukturen (18) und (30) vorgeschlagen werden<sup>[19]</sup>.

Die geringe Spannung des Oxetans (31) äußert sich darin, daß das Addukt (32) von 3-Äthyl-3-hydroxy-

Tabelle 6. Umsetzungsprodukte cyclischer Hydroxyäther mit Diisopropylcarbodiimid [19].

| Ausgangsverbindung | Endprodukte   | Anteil an<br>Gesamtmenge | Ausb.<br>[%] | Kp [°C/Torr]<br>(Fp [°C]) | $n_D^{20}$  | $d_4^{20}$  | IR<br>C—N-Bande<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
|--------------------|---|--------------------------|--------------|---------------------------|-------------|-------------|--|
| <br>(28)           | (30)<br>(18)  | 65<br>35                 | 72           | (69–69,5)<br>(s. Tab. 4)  | —           | —           | 1660<br>1665                           |
| <br>(31)           | (32)<br>(33)  | —                        | 82 89 [*]    | 93/0,01<br>(71,5)         | 1,4662      | 0,9604      | 1662<br>1601 [**]                      |
| <br>(34)           | O,N,N'-trisubst. Isoharnstoff<br>O,O'-verknüpfter Bis(N,N'-<br>diisopropylisoharnstoff) | 44–53 [*]<br>47–56 [**]  | 94 96 [**]   | (91,5)<br>164–166/0,001   | —<br>1,4800 | —<br>1,0394 | 1642<br>1662                           |

[\*] Je nach Versuchsbedingungen [19]. [\*\*] Als KBr-Preßling vermessen.

[29] Die Aminogruppe addiert sich leichter als die Alkoholgruppe; die Darstellung substituierter Guanidine aus Carbodiimiden ist sehr lange bekannt, vgl. W. Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. 8, 1530 (1875); Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 182.

[30] L. P. Hammett u. H. L. Pfluger, J. Amer. chem. Soc. 55, 4079 (1933).

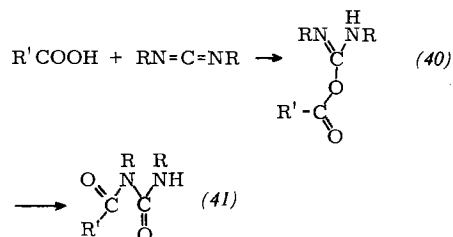
methyl-propylenoxid an Diisopropylcarbodiimid erst bei der Destillation teilweise in das Tetrahydro-1,3-oxazin (33) übergeht, das bei längerem Kochen in Pe-

[31] K. Hartke u. J. Bartulin, Angew. Chem. 74, 214 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 211 (1962).

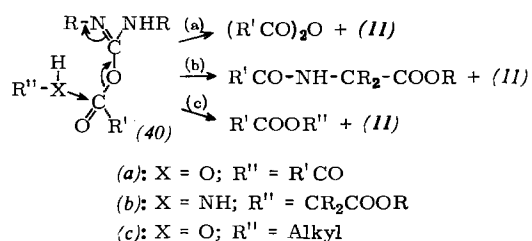


### 3.3. Dialkylcarbodiimide als Kondensationsmittel

Allen bisher bekannten Kondensationsreaktionen, bei denen Carbonsäuren und Carbodiimide beteiligt sind, ist gemeinsam, daß primär Carbonsäure und Carbodiimid zum O-Acyl-isoharnstoff (40) reagieren, der sich entweder zum N-Acyl-harnstoff (41) umlagern oder mit einem nucleophilen Agens  $R''XH$  umsetzen kann [36–39].



Nucleophiles Agens  $R''XH$  kann noch vorhandene oder überschüssige Carbonsäure sein, die nach Weg (a) zum Anhydrid acyliert wird. Bei Verwendung aromatischer Carbodiimide werden im allgemeinen N-Acyl-harnstoffe (41) gebildet [37–41], während mit aliphatischen Carbodiimiden hauptsächlich gemäß (a) die Säureanhydride entstehen [39,41,42] oder Gemische von Säureanhydrid und (41) anfallen [41,42].



Den N-Acyl-harnstoffen (41) entsprechen die trisubstituierten Harnstoffe, die bei der Reaktion von Phenolen mit Diphenylcarbodiimid [43] oder mit Dicyclohexylcarbodiimid [44] erhältlich sind. Phenole und ganz besonders Nitrophenole verhalten sich also auch in der Umsetzung mit Carbodiimiden carbonsäure-ähnlich. In keinem Fall wurde jedoch eine Diärylätherbildung beobachtet. Die der Reaktion (40)  $\rightarrow$  (41) analoge Umlagerung vom primär entstehenden O-Phenyl- zum N-Phenyl-isoharnstoff [43,44] kann man als Chapman-Umlagerung [45,46] klassifizieren.

Erhebliche Bedeutung hat die Säureanhydridbildung unter Verwendung von Carbodiimid bei der Darstellung

von Pyrophosphorsäureestern und Nucleotiden [42,47,48]. In Gegenwart von Aminosäureestern als Kupplungskomponente für (40) sind nach Weg (b) Peptide erhältlich [16c,49].

Für den dritten Weg (c), die Alkoholyse von (40), sind die Ergebnisse der bisherigen Veresterungsversuche mit Carbodiimid in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8. Zur Umsetzung von Carbonsäuren und Hydroxyverbindungen in Gegenwart von Carbodiimiden zu Estern.

| Säure                            | Hydroxyverbindung             | Ester-Ausb. [%] | Lit. | Bemerkungen                 |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------|------|-----------------------------|
| $C_6H_5-COOH$                    | $CH_3OH$                      | 60              | [12] | [c]                         |
| Salicylsäure                     | $CH_3OH$                      | 72              | [50] | [b]                         |
| $C_6H_5-O-CH_2-COOH$             | $CH_3OH$                      | 94              | [50] | [b]                         |
| $ClCH_2-COOH$                    | $ClCH_2-CH_2OH$               | 83              | [50] | Pyridinzusatz [d]           |
| $ClCH_2-COOH$                    | $ClCH_2-CH_2OH$               | 99              | [50] | Pyridinzusatz               |
| Fettsäuregemisch                 | $CH_3OH$                      | 94              | [50] | [b]                         |
| $ClCH_2-COOH$                    | Acetylcellulose [e]           | 11              | [50] | Pyridinzusatz               |
| 3,5-Dinitrobenzoesäure           | prim., sek. u. tert. Alkohole | —               | [51] | [a]                         |
| $ClCH_2COOH$                     | n- $C_4H_9OH$                 | 74              | [52] | [a]                         |
| $C_6H_5-CH_2-COOH$               | n- $C_4H_9OH$                 | 76              | [52] | [a]                         |
| $Cl_3C-COOH$                     | n- $C_4H_9OH$                 | 70              | [52] | [a]                         |
| $Cl_3C-COOH$                     | $C_6H_5-CH_2OH$               | 70              | [52] | [a]                         |
| n- $C_3H_7-COOH$                 | $C_6H_5-CH_2OH$               | 40              | [52] | [a]                         |
| $C_6H_5-COOH$                    | $C_6H_5-CH_2OH$               | 17              | [52] | [a]                         |
| 3,5-Dinitrobenzoesäure           | $C_6H_5-CH_2OH$               | 76              | [52] | [a]                         |
| $Cl-CH_2-COOH$                   | sek.- $C_4H_9OH$              | 41              | [52] | [a]                         |
| $C_6H_5-CH_2-COOH$               | sek.- $C_4H_9OH$              | 53              | [52] | [a]                         |
| $Cl_3C-COOH$                     | sek.- $C_4H_9OH$              | 51              | [52] | [a]                         |
| $Cl_3C-COOH$                     | $C_6H_{11}-OH$                | 58              | [52] | [a]                         |
| $ClCH_2-COOH$                    | tert.- $C_4H_9OH$             | 10              | [52] | [a]                         |
| $ClCH_2-COOH$                    | $(CH_3)_2C(OH)-CH_2-CO-CH_3$  | 35              | [52] | Pyridinzusatz               |
| $C_6H_5-CH_2-COOH$               | $(CH_3)_2C(OH)-CH_2-CO-CH_3$  | 0               | [52] | [a]                         |
| N-Carbobenzoxy-alanin            | D-Glucose                     | 60              | [53] | Pyridinzusatz               |
| N-Formyl-alanin                  | Methyl- $\alpha$ -D-glucosid  | 14              | [53] | Pyridinzusatz               |
| N-Acyl-aminosäuren               | p-Nitrophenol                 | —               | [54] | [a]                         |
| Carbobenzoxy-aminosäuren         | p-Nitrophenol                 | 43–90           | [54] | [a]                         |
| $HOOC-CH(CH_2OH)-HN-C(C_6H_5)_3$ |                               | 15              | [55] | $\beta$ -Lacton-Bildung [d] |

[a] Mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid.

[b] Mit N-Methyl-N'-tert. butylcarbodiimid.

[c] Mit N,N'-Diphenylcarbodiimid.

[d] Mit N,N'-Diisopropylcarbodiimid.

[e] Mit 2,24 Acetylresten und 0,76 freien OH-Gruppen pro Glucoseeinheit.

[47] H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 76, 3517 (1954).

[48] J. G. Moffatt u. H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 79, 3741 (1957); J. R. Cox jr. u. O. B. Ramsay, Chem. Reviews 64, 317 (1964), vgl. auch [16c].

[49] J. C. Sheehan u. G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 (1955); J. P. Greenstein u. M. Winitz: Chemistry of the Amino Acids. Wiley, New York-London 1961, Bd. 2, S. 1016.

[50] E. Schmidt u. R. Schnegg, DBP. 825 684 (6. Jan. 1950); Chem. Zbl. 1952 II, 5008.

[51] L. Peyron, Bull. Soc. chim. France 1960, 613.

[52] A. Buzas, C. Egnell u. P. Fréon, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 255, 945 (1962).

[53] N. K. Kochetkov, V. A. Derevitskaya u. L. M. Likhoshershtov, Chem. and Ind. 1960, 1532.

[54] D. F. Elliott u. D. W. Russell, Biochem. J. 66, 49 P (1957); M. Bodanszky u. V. Du Vigneaud, J. Amer. chem. Soc. 81, 5688 (1959).

[55] J. C. Sheehan, K. Hasspacher u. Y. L. Yeh, J. Amer. chem. Soc. 81, 6086 (1959); J. C. Sheehan, Ann. New York Acad. Sci. 88, 665 (1960); Chem. Abstr. 55, 25779h (1961).

- [36] G. Doleschall u. K. Lempert, Tetrahedron Letters 1963, 1195.  
 [37] C. Schall, J. prakt. Chem. [2] 64, 261 (1901).  
 [38] M. Busch et. al., J. prakt. Chem. [2] 79, 539 (1909).  
 [39] F. Zetzsche u. G. Röttger, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 465 (1940); 71, 2095 (1938).  
 [40] H. Bredereck u. E. Reif, Chem. Ber. 81, 426 (1948).  
 [41] M. Smith, J. G. Moffatt u. H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 80, 6204 (1958).  
 [42] H. G. Khorana u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1953, 2257.  
 [43] M. Busch, G. Blume u. E. Pungs, J. prakt. Chem. [2] 79, 513 (1909).  
 [44] E. Vowinkel, Chem. Ber. 96, 1702 (1963).  
 [45] A. W. Chapman, J. chem. Soc. (London) 1925, 1992; 1926, 2296; 1927, 1743.  
 [46] K. B. Wiberg u. B. I. Rowland, J. Amer. chem. Soc. 77, 2205 (1955).

Der vorgeschlagene Alkoholylse-Mechanismus würde die sehr unterschiedlichen Ausbeuten bei der Veresterung oder das völlige Versagen der Methode<sup>[56]</sup> erklären: Die Konkurrenzreaktionen (40) → (41) und (a) kommen in Anbetracht der im Vergleich zur Aminogruppe weit geringeren Nucleophilität des Alkohols bei der Veresterung stärker zum Zuge als in der Peptidsynthese<sup>[57]</sup>.

Für die Peptidsynthese wird als Alternative zur Aminolyse von (40) noch ein anderer Acylierungsmechanismus vorgeschlagen<sup>[57a,58]</sup>, der sich auf Versuche stützt, bei denen in Abwesenheit der zu kuppelnden Komponente  $H_2N-CR_2-COOR$  mittels Dicyclohexylcarbodiimid die symmetrischen Anhydride von N-Carbobenzoxy- und N-Phthalylaminosäuren<sup>[59]</sup> sowie Ameisensäure<sup>[60]</sup> isoliert und mit Aminosäureestern  $H_2N-CR_2-COOR$  zu Peptiden umgesetzt wurden. Die Acylierung durch Säureanhydride anstatt (40) als Zwischenprodukte ist nicht nur für diese Peptidsynthesen, sondern auch für die bisherigen Veresterungen in Betracht zu ziehen.

Vermutlich sind beide Mechanismen, sowohl über O-Acylisoharnstoffe (40) als auch über Säureanhydride als „aktivierte Carbonsäuren“, je nach Versuchsbedingungen und Konstitution der Reaktionspartner beteiligt.

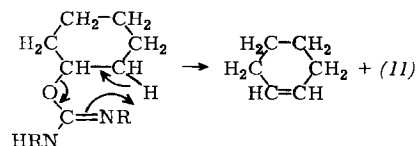
Die Veresterung über den O,N,N'-trisubstituierten Isoharnstoff als Zwischenstufe mit „aktiviertem Alkohol“ unterscheidet sich von den bisherigen Veresterungen mit Carbodiimid experimentell lediglich durch das spätere Zugeben der Carbonsäure. Für den Reaktionsverlauf bringt das neue Verfahren<sup>[61]</sup> zwei entscheidende Vorteile:

Die Bildung der Nebenprodukte N-Acylharnstoff und Säureanhydrid wird vermieden, und eine sterische Hinderung an der Carboxylgruppe ist auf Grund des Alkylierungsmechanismus nicht mehr wirksam.

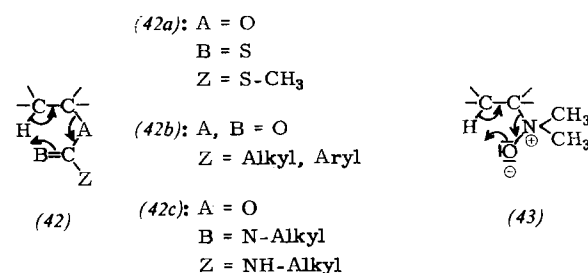
#### 4. Thermische Spaltung von Isoharnstoffäthern

Erste Anhaltspunkte für eine neuartige Olefinsynthese wurden bei der Pyrolyse von Isoharnstoffäthern gewonnen. Erhitzt man beispielsweise den aus Cyclohexanol und Diisopropylcarbodiimid hergestellten O-Cyclohexyl-N,N'-diisopropylisoharnstoff, so wird in mehreren Stunden bei der optimalen Temperatur von 204 bis 213 °C Cyclohexen in 35-proz. Ausbeute freigesetzt.

Eine Cyclohexenbildung durch 1,2-Eliminierung



wäre der Dehydratisierung nach *Tschugaeff* (Modell (42a))<sup>[62,63]</sup>, der Esterpyrolyse (Modell (42b))<sup>[63-65]</sup> und der Cope-Mamlock-Wolffenstein-Reaktion (Modell (43))<sup>[63,66,67]</sup> vergleichbar und sollte wie diese Olefinsynthesen als cis-Eliminierung<sup>[63]</sup> ablaufen.



Weitere Versuche zur Entwicklung einer stereospezifischen Olefinsynthese über O,N,N'-trialkyl-substituierte Isoharnstoffe (42c) sind im Gange.

*Herrn Prof. Dr. Erich Schmidt, unter dessen Anleitung alle hier besprochenen Untersuchungen, soweit sie nicht auf zitierten Originalarbeiten beruhen, durchgeführt wurden, bin ich für sein Interesse und die großzügige Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.*

Eingegangen am 18. Juni 1965 [A 514]

- [62] L. Tschugaeff, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 3332 (1899).  
[63] D. J. Cram in M. S. Newman: Steric Effects in Organic Chemistry. J. Wiley, New York 1956, S. 305.  
[64] W. Hüchel, O. Neunhoeffer, A. Gercke u. E. Frank, Liebigs Ann. chem. 477, 99 (1930).  
[65] D. H. R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1949, 2174.  
[66] L. Mamlock u. R. Wolffenstein, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 159 (1900).  
[67] A. C. Cope et al., J. Amer. chem. Soc. 71, 3929 (1949); 75, 3212 (1953).

- [56] G. Schulz u. K. Fiedler, Chem. Ber. 89, 2681 (1956).  
[57] Gelegentlich werden auch bei Peptidsynthesen N-Acylharnstoffe (41) und Säureanhydride als die Nebenprodukte gefunden, z.B.: a) H. G. Khorana, Chem. and Ind. 1955, 1087; b) D. T. Gish, P. G. Katsoyannis, G. P. Hess u. R. J. Stedman, J. Amer. chem. Soc. 78, 5954 (1956); c) H. Zahn u. J. F. Diehl, Z. Naturforsch. 12b, 85 (1957); d) A. Buzas, C. Egnell u. P. Fréon, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 252, 896 (1961); e) T. L. Goodfriend, L. Levine u. G. D. Fasman, Science (Washington) 144, 1344 (1964).  
[58] H. Schüssler u. H. Zahn, Chem. Ber. 95, 1076 (1962); Th. Wieland u. H. Determann, Angew. Chem. 75, 539 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 358 (1963).  
[59] I. Muramatsu u. A. Hagitani, J. chem. Soc. Japan 80, 1497 (1959), Chem. Abstr. 55, 6394f (1961); I. Muramatsu, J. chem. Soc. Japan 82, 83 (1961), Chem. Abstr. 56, 10273g (1962).  
[60] I. Muramatsu, M. Itoi, M. Tsuji u. A. Hagitani, Bull. chem. Soc. Japan 37, 756 (1964).  
[61] Ausgehend von Isoharnstoffäthern hat bisher nur Khorana [13,25] Veresterungsversuche durchgeführt; dabei wurden tertiäre Phosphate aus Mono- und Dihydrogenphosphaten in sehr guter Ausbeute gewonnen.