

Synthesen und Reaktionen O,N,N'-trialkylsubstituierter Isoharnstoffe

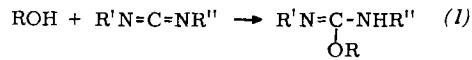
VON DR. E. DÄBRITZ [*]

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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^[1]. Die damals unter Druck und erhöhter Temperatur^[2] oder durch Verwendung der Natriumalkoholate^[3,4] aus „Carbodiphenylimid“, Di(o-tolyl)- oder Di(p-tolyl)-carbodiimid gewonnenen Isoharnstoffäther (1) – insgesamt zwölf Verbindungen – waren bis vor rund 10 Jahren die einzigen Vertreter dieser Verbindungs-klasse^[5].



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

[*] 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 Äthoxymethylendianthransäure (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. Zetsche, 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. hebd. 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. Zetsche u. A. Fredrich, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1735 (1939).

einiger neuer N,N'-diarylsubstituierter Isoharnstoffe nach der Alkoholat-Methode stellte Khorana^[13] fest, daß Dicyclohexylcarbodiimid auch unter diesen Bedingungen mit Alkoholen (z. B. n-Butanol) nicht reagiert. Durch die Arbeiten von Erich Schmidt über die Stabilitätsverhältnisse^[14,15] aliphatischer Carbodiimide und über deren rationelle Darstellung^[16] 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

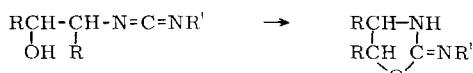
Die einzigen Fälle einer spontanen Addition der Hydroxygruppe beobachtet man bei der Cyclisierung in situ aus Thioharnstoffen mit Quecksilberoxid gebildeter N-(β-Hydroxyäthyl)-N'-alkylcarbodiimide (2).

[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. Bocharov, 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. 7, 621 (1962); h) T. W. Campbell, Österr. Chemiker-Ztg. 63, 209 (1962); i) W. S. Wadsworth u. W. D. Eimons, 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, J. Pintér u. F. Szegő, 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. Kühl, 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.



(2a), R = C₆H₅; 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-

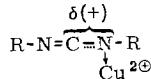
wart von Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-chlorid (z. B. 0,075 mMol CuCl₂ auf 100 mMol Diisopropylcarbodiimid [19]) lassen sich primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole in stöchiometrischem Verhältnis ohne Lösungsmittel in schwach exothermer Reaktion bei Raumtemperatur umsetzen. Die nach dieser Methode bisher 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 säure-katalysierten Alkohol-Addition bemerkte Sieglitz [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 CuCl₂-katalysierte Alkohol-Addition Folgereaktionen anschließen können, gab die Umsetzung von α -Hydroxycarbon-säureestern 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).

[a] Hier und in den folgenden Tabellen bedeuten die Abkürzungen: I = Isopropyl, Cy = Cyclohexyl, n-Bu = n-Butyl, Me = Methyl.

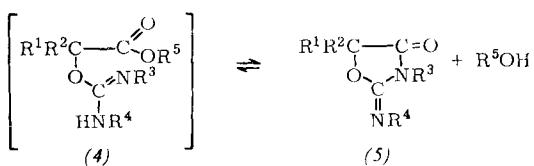
[b] n_D²⁵.

[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.

oxazolid-4-onen (**5**)^[22] (vgl. Tab. 2), die vermutlich über das nicht isolierbare Primärprodukt (**4**) führt. Der freigesetzte Alkohol R⁵OH muß durch ein zweites Mol Carbodiimid aus dem Gleichgewicht entfernt werden.



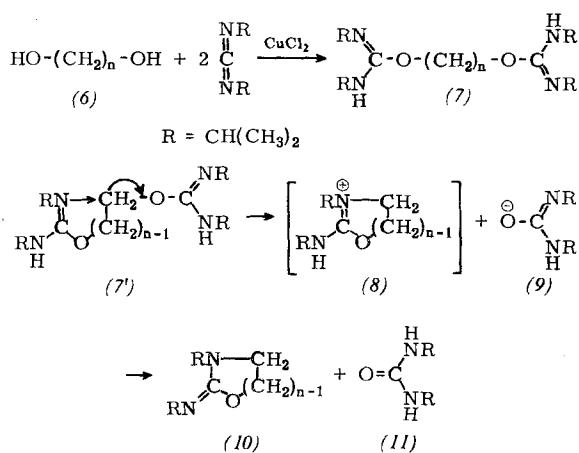
Mit dieser Cyclisierung trat zum erstenmal die nucleophile Aktivität des Imino-Stickstoffs als beherrschende chemische Eigenschaft O,N,N'-trisubstituierter Isoharnstoffe zutage. Auf dieser nucleophilen Aktivität beruhen beinahe alle der hier zusammengestellten Reaktionen.

Tabelle 2. Aus α -Hydroxycarbonsäure-methyl- oder -äthylestern und aliphatischen Carbo diimiden hergestellte 2-Imino-1,3-oxazolid-4-one (5) [21, 22].

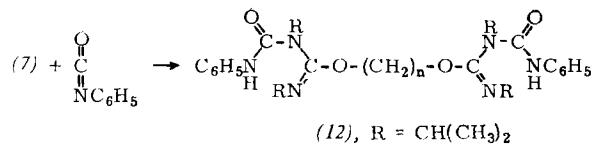
	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	n _D ²⁰	n ₄ ²⁰
	H	I	I	91	96–98/10	1,4662	1,0161
	H	Me	t-Bu	96	101–103/13	1,4755	1,0510
3	H	I	I	92	92–94/11	1,4569	0,9798
3	H	Me	t-Bu	90	89–91/10	1,4638	1,0061
3	CH ₃	Me	t-Bu	72	85–87/10	1,4560	0,9783

2.2. Zweiwertige Alkohole und Dialkylcarbodiimide

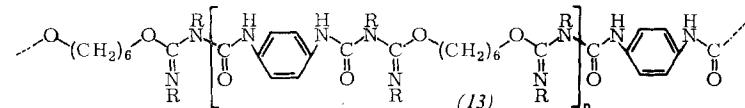
Für das Verhalten von Diolen (6) gegenüber Diisopropylcarbodiimid lassen sich folgende Reaktionsschritte formulieren, bei denen entweder O,O'-Alkylen-bis-isoharnstoffe (7) oder 1,3-Oxaza-Verbindungen (10) und N,N'-Diisopropylharnstoff (11) gebildet werden.



Die Addition des Diols an zwei Mol Carbodiimid führt im 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) ($n = 4,6$)^[19,19a] entfernen mit Phenylisocyanat biuret-ähnliche Addukte^[22], 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.

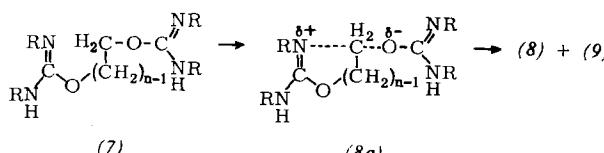


Die Primäraddukte von Äthylenglykol und Trimethylenglykol an Diisopropylcarbodiimid unterliegen einer spontanen Cyclisierung, die durch einen intramolekularen S_N2 -Angriff des Imino-Stickstoffs ausgelöst wird. Dieser Reaktionsschritt lässt sich gut an Hand der Farbänderungen verfolgen^[19], die durch 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 Äthyenglykol verläuft die Reaktion so stürmisch, daß gekühlt werden muß, um Ausbeuteverminderungen zu vermeiden. Die Bildung des sterisch weniger beginnstigten Tetrahydrooxazin-Ringes bedarf für gute Ausbeuten bereits längerer Reaktionszeit und schwacher Erwärmung. Der isolierbare O,O'-Butylen-bisisoarbstoff (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^[19].

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.

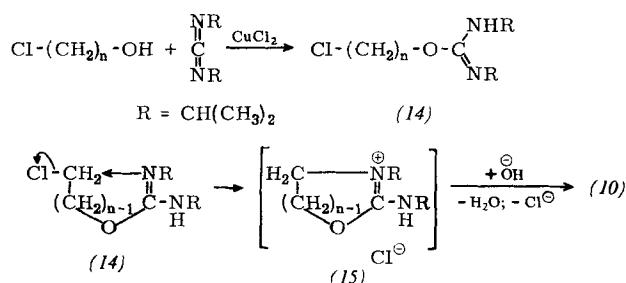


[27] D. V. Kashelikar u. C. Ressler, J. Amer. chem. Soc. 86, 2467 (1964), diskutieren für die Dehydratisierung von Carbobenzoxy-L-asparagin und Carbobenzoxy-L-glutamin mit Dicyclohexylcarbodiimid zu den entsprechenden ω -Aminosäurenitrilen ebenfalls eine intramolekulare Substitution unter Austritt des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

α,ω -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.



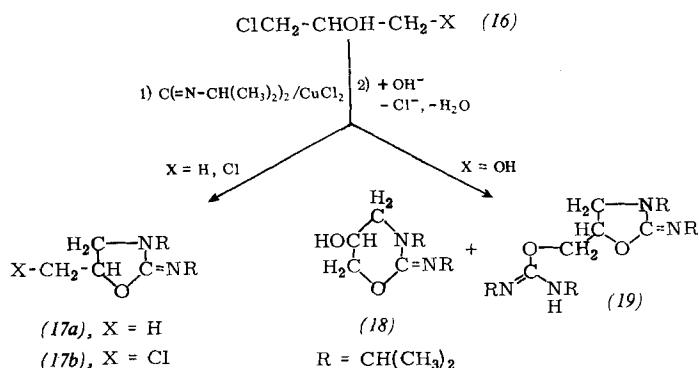
Eine Ausnahme bildet 4-Chlorbutan-1-ol, von dem sich der Isoharnstoff (14) ($n = 4$) gewinnen läßt; erst bei längerem Erwärmen wird das 1,3-Oxazepin (10) ($n = 4$) erhalten.

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

n	Kp [°C/Torr]	n_{D}^{20}	d_{4}^{20}	IR C=N-Bande [cm ⁻¹]	Ausb. [%] Methode I	Ausb. [%] Methode II	Lit.
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), $X = H$] und 1,3-Dichlorpropan-2-ol [(16), $X = Cl$] 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), $X = OH$] mit zwei Mol Diisopropylcarbodiimid in Dimethylformamid führte überraschenderweise nicht zu

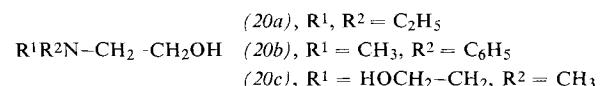
halogenhaltigen Fünfring-Basen und Diisopropylharnstoff. Statt dessen isolierte man das Gemisch zweier Verbindungen, denen auf Grund des IR-Spektrums und der Elementaranalyse die Strukturen (24) und (25) zugesprochen wurden.

Tabelle 4. Umsetzungsprodukte von Halogenalkoholen $Cl-CH_2-CH(OH)-CH_2X$ mit Diisopropylcarbodiimid.

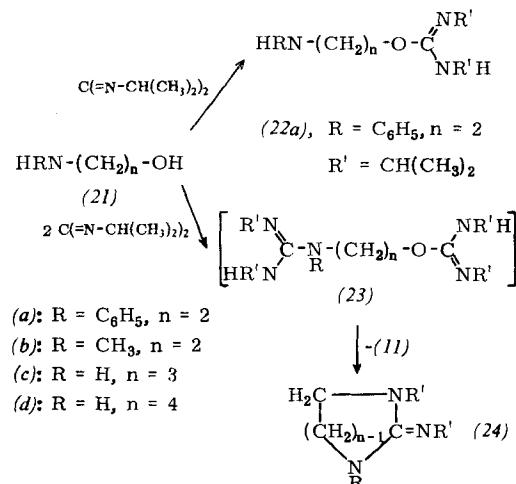
X	Endprodukt	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	n_{D}^{20}	d_{4}^{20}	IR C=N-Bande [cm ⁻¹]
Cl	(17b)	62	113–114/9	1,4791	1,0448	1682
H	(17a)	33	92–93/10	1,4597	0,9170	1685
OH	(18)	(81)	105–106/0,02	1,4788	—	1665
	(19)	74	124–125/0,02	1,4755	—	1682

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'-Alkyldien-bis-N,N'-dialkylisoharnstoffe (vgl. Tab. 1). Dagegen können zur Hydroxygruppe β -, γ - und δ -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-hexahydropyrimidine.

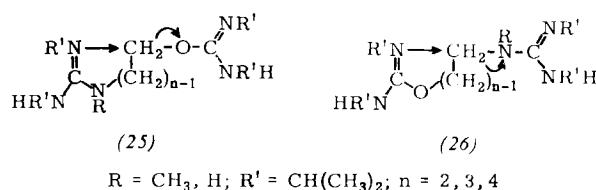
Tabelle 5. Aus Aminoalkoholen mit Diisopropylcarbodiimid erhaltenen cyclische Guanidine (24) [19].

Endprodukt	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	n^{20}_D	d_4^{20}	IR C - N-Bande [cm $^{-1}$]
(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 Bisisoharnstoff(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^[29]. 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.



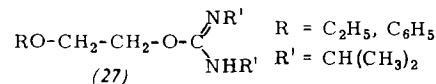
Die Reaktionen verlaufen – offensichtlich über den Komplex (25) – zu den 1,3-Diazaverbindungen (23b) bis (23d); dies entspricht dem theoretisch erwarteten Reaktionsablauf. Das Harnstoff-Anion tritt leichter als das Guanidin-Anion aus. Hammett und Pfluger^[30] zeigten an Hand der Geschwindigkeiten, mit 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 Guanidinogruppe als nucleophilem Agens entspricht somit ein geringes Bestreben, gemäß Modell (26) als Guanidyl-Anion substituiert zu werden.

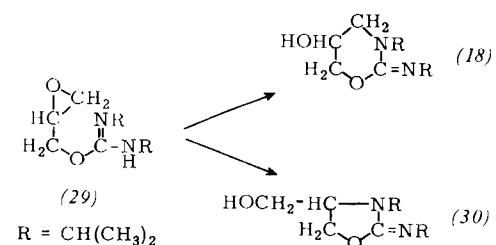
Auch Ringschlußreaktionen mit acylierten Carbodiimiden [31] dürften intramolekulare Substitutionen unter Beteiligung der Guanidinogruppe zugrundeliegen.

2.6. Hydroxyäther und Dialkylcarbodiimide

Die Carbodiimid-Addukte (27) von β -Alkoxyalkoholen zeigen keine Folgereaktionen, wie für den Glykolmonoäthyläther^[18] und -monophenyläther^[19, 19a] bekannt ist (vgl. auch Tab. 1).



Gespannte cyclische Äther mit β - oder γ -ständigen Hydroxylgruppen (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^[19]. 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 Gesamtmenge	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr] (Fp [°C])	n_{D}^{20}	d_4^{20}	IR C—N-Bande [cm^{-1}]
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{O} \\ (28) \end{array}$	(30) (18)	65 35	72	(69—69,5) (s. Tab. 4)	—	—	1660 1665
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ (31) \end{array}$	(32) (33)		82—89 [*]	93/0,01 (71,5)	1,4662 —	0,9604 —	1662 1601 [**]
$\begin{array}{c} \text{HOCH}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}-\text{CHOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ (34) \end{array}$	O,N,N'-trisubst. Isoharnstoff O,O'-verknüpfter Bis(N,N'-diisopropylisoharnstoff)	44—47 53—56 [*]	94—96 [*]	(91,5) 164—166/0,001	— 1,4800	— 1,0394	1642 1662

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

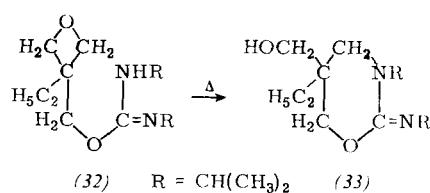
[29] Die Aminogruppe addiert sich leichter als die Alkoholgruppe; die Darstellung substituierter Guanidine aus Carbodiimiden ist sehr lange bekannt, vgl. W. Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. 8, 1530 (1875); Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 182.

[30] L. P. Hammett u. H. L. Pfleiderer, 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 langerem Kochen in Pe-

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

troläther alleiniges Endprodukt wird. Die Ringöffnung läßt sich deutlich an Hand des IR-Spektrums am Verschwinden der charakteristischen Oxetan-Bande bei 978 cm^{-1} ^[32] verfolgen.

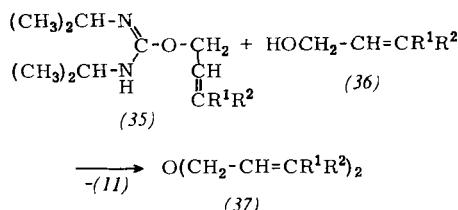


Wie schon am Beispiel der Carbodiimid-Addukte von Furfuryl- und Tetrahydrofurfurylalkohol (siehe Tab. 1) aufgezeigt, verhält sich der spannungsfreie fünfgliedrige Ring mit Äther-Sauerstoff gegenüber der $-\text{N}=\text{C}(\text{OR})-\text{NH}$ -Gruppe stabil. So erhält man auch aus 1,4;3,6-Dianhydro- α -sorbit (34) mit Diisopropylcarbodiimid je nach den Versuchsbedingungen kristallisiertes Mono- oder flüssiges Diaddukt^[19].

3. Alkylierungen und Kondensationen mit O,N,N'-Trialkyl-isoharnstoffen

3.1. Verätherung von Allylalkoholen

Bei der kupferchlorid-katalysierten Umsetzung stöchiometrischer Mengen Diisopropylcarbodiimid und Allylalkohol erhält man den Isoharnstoff (35a). Zimtalkohol (36b) und Geraniol (36c) liefern Gemische der Äther (37b) bzw. (37c) mit Diisopropylharnstoff (11). Offenbar alkylieren die primär entstehenden Carbodiimid-Addukte (35b) oder (35c) noch nicht umgesetzten Alkohol (36).



- (a): $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$
- (b): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5; \text{R}^2 = \text{H}$
- (c): $\text{R}^1 = (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2; \text{R}^2 = \text{CH}_3$

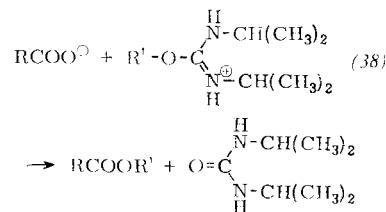
Beim Verhältnis Alkohol:Carbodiimid = 2:1 gelingt auch die Verätherung des Allylalkohols. Die durch 130-stdg. Erhitzen von Alkohol und Diisopropylcarbodiimid auf 80 bis 120 °C erhaltenen Äther (37a) bis (37c) (Ausb. 16, 37 bzw. 60 %^[19]) sind durch Allylumlagerungsprodukte und Harze verunreinigt.

3.2. Veresterungen

O,N,N'-trialkylsubstituierte Isoharnstoffe können demnach alkylierend wirken. Wesentlich besser als die untersuchten Allylalkohole dürften sich Carbonsäuren mit diesem Alkylierungsmittel „alkylieren“ lassen. Bei

[32] L. J. Bellamy: The Infrared Spectra of Complex Molecules. Methuen and Co., London 1958, S. 119.

der Vereinigung einer einbasigen Carbonsäure mit dem einsäurigen Isoharnstoffäther im Molverhältnis 1:1 sollte sich dem sofort gebildeten Carboxylat-Anion ein elektrophiler Partner (38) darbieten, von dem das bereits vorgebildete Harnstoffmolekül sehr leicht verdrängt werden könnte.



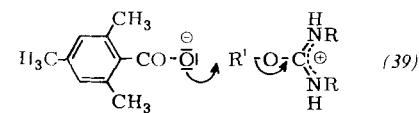
Tatsächlich konnte man Essigester aus O-Äthyl-N,N'-diisopropyl-isoharnstoff und Eisessig so gewinnen. Man beließ die vereinigten Komponenten 96 Std. bei Raumtemperatur und destillierte dann den Essigester vom Diisopropylharnstoff ab (Ausb. 78 %)^[19]. Die stärkste Stütze für einen über (38) ablaufenden Mechanismus dürfte die Gewinnung von Mesitylencarbonsäureestern sein (vgl. Tab. 7). Hierbei erfolgt gemäß (39) ein

Tabelle 7. Mesitylencarbonsäureester, gewonnen aus O-Alkyl-N,N'-diisopropylisoharnstoffen (25 mMol in 10–20 ml DMF).

R	Versuchsbedgg. [Std./°C]	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	n_D^{20}	IR C=O- Bande [cm ⁻¹]
Äthyl	140/75	80	120–121/10	1,5007 [*]	1732
n-Butyl	50/50	94	144,5–145/10	1,4963	1728
Benzyl	15/50	89	127–128/0,01	1,5528	1725

[*] n_D^{20} 1,5008 [33].

nucleophiler Angriff des Carboxylat-Anions auf das Alkylierungsmittel, den protonierten Isoharnstoffäther (38). Da hierbei kein tetraedrischer Übergangszustand am Carbonyl-Kohlenstoffatom durchlaufen werden muß, bietet diese Methode ein einfaches, neues Verfahren zur Herstellung von Estern sterisch gehinderter Carbonsäuren.



In gleicher Weise erfolgt die Alkylierung des Phenols. Auch hierbei wird wie bei den Carbonsäuren durch den Isoharnstoffäther zunächst ein Proton übernommen und das entstehende Phenolat-Anion alkyliert. n-Butyl-phenyläther konnte durch 15-std. Erhitzen auf 120 °C aus Phenol und O-n-Butyl-N,N'-diisopropyl-isoharnstoff in 91-proz. Ausbeute dargestellt werden^[19]. Vowinkel^[34] setzte in ähnlichen Versuchen Alkohol, Phenol und Dicyclohexylcarbodiimid zu Aryl-alkyläthern um. Auch bei dieser „direkten Umsetzung“ wurde kürzlich durch Untersuchungen mit ¹⁸O-markiertem Phenol ein Verlauf über den O-Alkyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff als Zwischenprodukt nachgewiesen^[35].

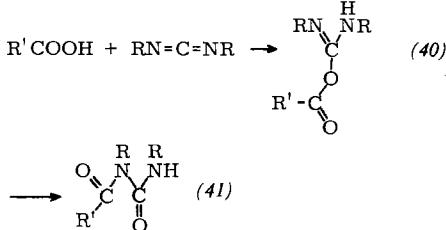
[33] M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. 63, 2431 (1941).

[34] E. Vowinkel, Chem. Ber. 95, 2997 (1962); Angew. Chem. 75, 377 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 218 (1963).

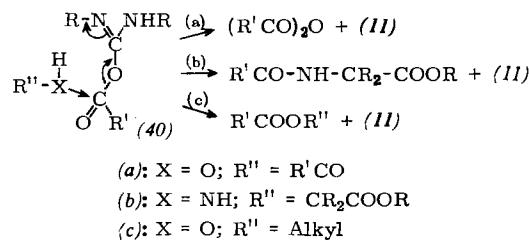
[35] E. Vowinkel, Chem. Ber. 99, 42 (1966).

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 Carbodiimidem hauptsächlich gemäß (a) die Säure-anhydride entstehen^[39,41,42] oder Gemische von Säure-anhydrid 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 Carbodiimidem carbonsäure-ähnlich. In keinem Fall wurde jedoch eine Diarylätherbildung 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 Kupplungs-komponente 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	Hydroxy-verbindung	Ester-Ausb. [%]	Lit.	Bemerkungen
C ₆ H ₅ -COOH	CH ₃ OH	60	[12]	[c]
Salicylsäure	CH ₃ OH	72	[50]	[b]
C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -COOH	CH ₃ OH	94	[50]	[b]
ClCH ₂ -COOH	ClCH ₂ -CH ₂ OH	83	[50]	Pyridinzusatz
				[d]
ClCH ₂ -COOH	ClCH ₂ -CH ₂ OH	99	[50]	Pyridinzusatz
Fettsäuregemisch	CH ₃ OH	94	[50]	[b]
ClCH ₂ -COOH	Acetylcellulose [e]	11	[50]	Pyridinzusatz
3,5-Dinitrobenzoësäure	prim., sek. u. tert. Alkohole	—	[51]	[a]
ClCH ₂ -COOH	n-C ₄ H ₉ OH	74	[52]	[a]
C ₆ H ₅ -CH ₂ -COOH	n-C ₄ H ₉ OH	76	[52]	[a]
Cl ₃ C-COOH	n-C ₄ H ₉ OH	70	[52]	[a]
Cl ₃ C-COOH	C ₆ H ₅ -CH ₂ OH	70	[52]	[a]
n-C ₃ H ₇ -COOH	C ₆ H ₅ -CH ₂ OH	40	[52]	[a]
C ₆ H ₅ -COOH	C ₆ H ₅ -CH ₂ OH	17	[52]	[a]
3,5-Dinitrobenzoësäure	C ₆ H ₅ -CH ₂ OH	76	[52]	[a]
Cl-CH ₂ -COOH	sek.-C ₄ H ₉ OH	41	[52]	[a]
C ₆ H ₅ -CH ₂ -COOH	sek.-C ₄ H ₉ OH	53	[52]	[a]
Cl ₃ C-COOH	sek.-C ₄ H ₉ OH	51	[52]	[a]
Cl ₃ C-COOH	C ₆ H ₁₁ -OH	58	[52]	[a]
C ₆ H ₅ -COOH	tert.-C ₄ H ₉ OH	10	[52]	[a]
C ₆ H ₅ -COOH	(CH ₃) ₂ C(OH)- CH ₂ -CO-CH ₃	35	[52]	Pyridinzusatz
C ₆ H ₅ -CH ₂ -COOH	(CH ₃) ₂ C(OH)- CH ₂ -CO-CH ₃	0	[52]	[a]
N-Carbobenzoxy-alanin	d-Glucose	60	[53]	Pyridinzusatz
N-Formyl-alanin	Methyl- α -D-glucosid	14	[53]	Pyridinzusatz
N-Acyl-aminoäuren	p-Nitrophenol	—	[54]	[a]
Carbobenzoxy-aminoäuren	p-Nitrophenol	43-90	[54]	[a]
HOOC-CH(CH ₂ OH)-HN-C(C ₆ H ₅) ₃	15	[55]	β -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 Glucose-einheit.

[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. Winzler: Chemistry of the Amino Acids. Wiley, New York-London 1961, Bd. 2, S. 1016.

[50] E. Schmidt u. R. Schnegg, DBP. 825684 (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. hebd. Séances Acad. Sci. 255, 945 (1962).

[53] N. K. Kochetkov, V. A. Derevitskaya u. L. M. Likhoshsterov, 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).

Der vorgeschlagene Alkoholyse-Mechanismus würde die sehr unterschiedlichen Ausbeuten bei der Veresterung oder das völlige Versagen der Methode^[56] 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^[57].

Für die Peptidsynthese wird als Alternative zur Aminolyse von (40) noch ein anderer Acylierungsmechanismus vorgeschlagen^[57a, 58], der sich auf Versuche stützt, bei denen in Abwesenheit der zu kuppelnden Komponente $\text{H}_2\text{N}-\text{CR}_2-\text{COOR}$ mittels Dicyclohexylcarbodiimid die symmetrischen Anhydride von N-Carbobenzoxo- und N-Phthalylaminosäuren^[59] sowie Ameisensäure^[60] isoliert und mit Aminosäureestern $\text{H}_2\text{N}-\text{CR}_2-\text{COOR}$ zu Peptiden umgesetzt wurden. Die Acylierung durch Säureanhydride statt (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-Acyl-isoharnstoffe (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^[61] 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.

[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. hebd. 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).

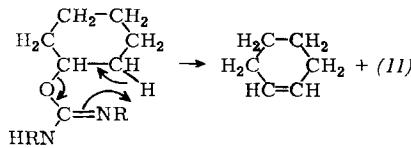
[60] I. Muramatsu, M. Itoi, M. Tsuji u. A. Hagitani, Bull. chem. Soc. Japan 37, 756 (1964).

[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.

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

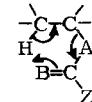


wäre der Dehydratisierung nach Tschugaeff (Modell (42a))^[62, 63], der Esterpyrolyse (Modell (42b))^[63–65] und der Cope-Mamlock-Wolffenstein-Reaktion (Modell (43))^[63, 66, 67] vergleichbar und sollte wie diese Olefinsynthesen als cis-Eliminierung^[63] ablaufen.

(42a): A = O

B = S

Z = S-CH₃



(42b): A, B = O

Z = Alkyl, Aryl



(42c): A = O

B = N-Alkyl

Z = NH-Alkyl

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. dtsch. 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. Hückel, 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. dtsch. chem. Ges. 33, 159 (1900).

[67] A. C. Cope et al., J. Amer. chem. Soc. 71, 3929 (1949); 75, 3212 (1953).