

- [148] S. J. Friedberg, A. Helfetz, *Biochemistry* 14, 570 (1975).
S. J. Friedberg, R. D. Alkek, *ibid.* 16, 5291 (1977).
- [149] R. L. Wykle, C. Piantadosi, F. Snyder, *J. Biol. Chem.* 247, 2944 (1972).
- [150] F. Snyder, M. L. Blank, B. Malone, *J. Biol. Chem.* 245, 4016 (1970).
- [151] H. Färniss, J. Strosznajder, H. Debuch, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 354, 697 (1973).
- [152] F. Paltauf, *FEBS Lett.* 17, 118 (1971).
- [153] F. Paltauf, A. Holasek, *J. Biol. Chem.* 248, 1609 (1973).
- [154] R. L. Wykle, M. L. Blank, B. Malone, F. Snyder, *J. Biol. Chem.* 247, 5442 (1972).
- [155] W. Stoffel, D. LeKim, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 352, 501 (1971).
- [156] F. Paltauf, R. A. Prough, B. S. S. Masters, J. M. Johnston, *J. Biol. Chem.* 249, 2661 (1974).
- [157] R. C. Baker, R. L. Wykle, J. S. Lockmiller, F. Snyder, *Arch. Biochem. Biophys.* 177, 299 (1976); F. Paltauf, *Eur. J. Biochem.* 85, 263 (1978).
- [158] H. H. O. Schmid, T. Muramatsu, K. L. Su, *Biochim. Biophys. Acta* 270, 317 (1972); F. Paltauf, *FEBS Lett.* 20, 79 (1972).
- [159] Z. L. Bandi, E. Aaes-Jørgensen, H. K. Mangold, *Biochim. Biophys. Acta* 239, 357 (1971).
- [160] Z. L. Bandi, I. Reichwald-Hacker, H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [161] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, G. Holmer, E. Aaes-Jørgensen, *FEBS Lett.* 12, 217 (1970).
- [162] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [163] K. L. Su, H. H. O. Schmid, *J. Lipid Res.* 13, 452 (1972).
- [164] D. Stetten, Jr., R. Schoenheimer, *J. Biol. Chem.* 133, 347 (1940).
- [165] R. C. Johnson, J. R. Gilbertson, *J. Biol. Chem.* 247, 6991 (1972); C. O. Rock, V. Fitzgerald, F. Snyder, *Arch. Biochem. Biophys.* 186, 77 (1978).
- [166] R. J. Kessler, W. J. Ferrell, *Int. J. Biochem.* 5, 365 (1974).
- [167] J. C. Kawalek, J. R. Gilbertson, *Arch. Biochem. Biophys.* 173, 649 (1976).
- [168] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, *FEBS Lett.* 13, 198 (1971).
- [169] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, *FEBS Lett.* 31, 97 (1973).
- [170] I. Reichwald-Hacker, H. Becker, H. K. Mangold, noch unveröffentlicht.
- [171] Z. L. Bandi, H. K. Mangold, *Nutr. Metab.* 22, 190 (1978).
- [172] I. Reichwald, H. K. Mangold, *Nutr. Metab.* 21 (Suppl. 1), 198 (1977).
- [173] H. K. Mangold, H. Becker, U. Cramer, F. Spener, *Chem. Phys. Lipids* 17, 176 (1976).
- [174] T. Muramatsu, H. H. O. Schmid, *J. Lipid Res.* 12, 740 (1971).
- [175] N. Chang, H. H. O. Schmid, *J. Biol. Chem.* 250, 4877 (1975).
- [176] H. H. O. Schmid, P. C. Bandi, Th. H. Madson, W. J. Baumann, *Biochim. Biophys. Acta* 488, 172 (1977).
- [177] W. E. Carlson, H. S. Bayley, *Can. J. Anim. Sci.* 48, 315 (1968).
- [178] R. Hardy, P. R. Mackie, *J. Sci. Food Agric.* 22, 382 (1971).
- [179] R. Blomstrand, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 102, 662 (1959).
- [180] F. Paltauf, *Biochim. Biophys. Acta* 239, 38 (1971).
- [181] S. J. Friedberg, *Lipids* 11, 587 (1976).
- [182] R. A. Gelman, J. R. Gilbertson, *Nutr. Metab.* 18, 169 (1975).
- [183] P. J. O'Connor, J. B. Rodgers, *Biochim. Biophys. Acta* 450, 402 (1976).
- [184] H. K. Mangold, A. Meizies, H. Becker, I. Reichwald, G. Cegla, *Proc. 4th Internatl. Rapeseed Conference, Gießen* 1974, S. 719.
- [185] V. Müller, *Fette, Seifen, Anstrichm.* 78, 412 (1976).
- [186] F. Spener, F. Paltauf, A. Holasek, *Biochim. Biophys. Acta* 157, 368 (1968).
- [187] W. E. Carlson, H. S. Bayley, *Br. J. Nutr.* 28, 295 (1972).
- [188] R. G. H. Morgan, A. F. Hofmann, *J. Lipid Res.* 11, 223 (1970).
- [189] N. Yanishlieva, H. Becker, H. K. Mangold, *Chem. Phys. Lipids* 18, 149 (1977).
- [190] F. Paltauf, F. Esfandi, A. Holasek, *FEBS Lett.* 40, 119 (1974); F. Paltauf, E. Wagner, *Biochim. Biophys. Acta* 431, 359 (1976).
- [191] H. Greten, R. I. Levy, H. Fales, D. S. Fredrickson, *Biochim. Biophys. Acta* 210, 39 (1970); G. Assmann, R. M. Krauss, D. S. Fredrickson, R. I. Levy, *J. Biol. Chem.* 248, 7184 (1973).
- [192] H. Greten, H. K. Mangold, G. Cegla, noch unveröffentlicht.
- [193] N. E. Hoffman, W. J. Simmonds, R. G. H. Morgan, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 50, 803 (1972); K. Y. Lee, D. M. Hurley, W. J. Simmonds, *Biochim. Biophys. Acta* 337, 214 (1974); S. J. Brand, R. G. H. Morgan, *ibid.* 369, 1 (1974).
- [194] W. W. Christie, *Lipids* 9, 876 (1974); A. Tietz, H. Weintraub, Y. Peled, *Biochim. Biophys. Acta* 388, 165 (1975).
- [195] K. Y. Lee, W. J. Simmonds, N. E. Hoffman, *Biochim. Biophys. Acta* 249, 548 (1971); R. W. St. Clair, N. D. M. Lehner, Th. E. Hamm, *Lipids* 10, 25 (1975).
- [196] N. Tuna, H. K. Mangold, D. G. Mosser, *J. Lab. Clin. Med.* 61, 620 (1963).
- [197] R. G. H. Morgan, A. F. Hofmann, *J. Lipid Res.* 11, 231 (1970).
- [198] J. Hoving, A. J. Valkema, J. H. P. Wilson, M. G. Woldring, *J. Lab. Clin. Med.* 86, 286 (1975).
- [199] H. U. Weltzien, *Biochim. Biophys. Acta* 311, 6 (1973); *Exp. Cell Res.* 92, 111 (1975); D. Sellin, D. F. H. Wallach, H. U. Weltzien, K. Resch, E. Sprenger, H. Fischer, *Eur. J. Immunol.* 4, 189 (1974); H. U. Weltzien, B. Arnold, A. Blume, H. G. Kalkoff, *Chem. Phys. Lipids* 16, 267 (1976).
- [200] F. T. Schwarz, F. Paltauf, P. Laggner, *Chem. Phys. Lipids* 17, 423 (1976); F. T. Schwarz, F. Paltauf, *Biochemistry* 16, 4335 (1977); J. W. Fong, L. J. Tirri, D. S. Deshmukh, H. Brockerhoff, *Lipids* 12, 857 (1977); L. J. Tirri, P. C. Schmidt, R. K. Pullarkat, H. Brockerhoff, *ibid.* 12, 863 (1977).

Harnstoffe als Lösungsmittel in der chemischen Forschung

Von Barbara J. Barker, Joseph Rosenfarb und Joseph A. Caruso^[*]

N-Alkylierte Harnstoffe, auch cyclische Derivate, sind gut in reiner Form zu erhalten. Diese stabilen Verbindungen werden aufgrund ihres hohen Lösungsvermögens, ihres großen Flüssigkeitsbereichs sowie der günstigen Dielektrizitätskonstanten und Dipolmomente bereits als Lösungsmittel für technische Zwecke genutzt. Eine breitere Anwendung als Reaktionsmedien für elektrochemische und analytische Untersuchungen zeichnet sich ab.

1. Einleitung

Seit die Arbeit von Lüttringhaus und Dirksen^[1] über Tetramethylharnstoff (TMU) erschien, ist sein Verhalten und das Verhalten ähnlicher Verbindungen eingehend untersucht worden, um die Verwendbarkeit dieser flüssigen Harnstoffe

als nichtwässrige Medien zu prüfen. Als Lösungsmittel dieser Art interessieren außer TMU vor allem Tetraethylharnstoff (TEU) – wie TMU offenkettig – und die cyclischen Analoga 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon („Dimethylethylenharnstoff“, DMEU) und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon („Dimethylpropylenharnstoff“, DMPU). Alle diese Verbindungen sind bei Raumtemperatur flüssig, weil die Alkylsubstituenten an den Stickstoffatomen die Bildung von Wasserstoffbrücken verhindern. Zu den bemerkenswerten Eigenschaften (im Hinblick auf die Verwendung als Lösungsmittel für elektrochemische Untersuchungen) gehören der große Flüssigkeitsbereich sowie günstige Dielektrizitätskonstanten und Dipolmomente.

Da man bei anorganisch- und organisch-chemischen Reaktionen zunehmend von nichtwässrigen Lösungsmitteln ab-

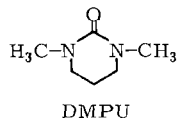
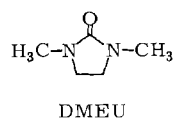
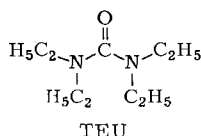
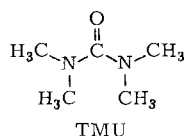
[*] Prof. Dr. B. J. Barker []

Department of Chemistry, Xavier University
Cincinnati, Ohio 45207 (USA)

Dr. J. Rosenfarb
Department of Chemistry, University of Florida
Gainesville, Florida 32611 (USA)

Dr. J. A. Caruso
Department of Chemistry, University of Cincinnati
Cincinnati, Ohio 45221 (USA)

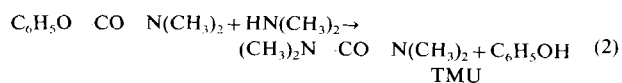
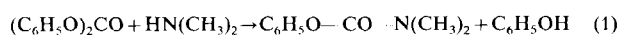
[+] Korrespondenzautorin.



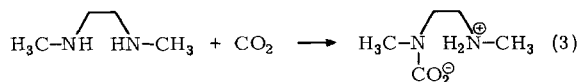
hängig wird, interessieren die physikalischen Eigenschaften von flüssigen Harnstoffen und das Verhalten von Elektrolyten in diesen Solventien. Titrimetrische und elektroanalytische Studien legen eine mögliche Anwendung in der analytischen Chemie nahe. Wir berichten hier zusammenfassend über die Fortschritte seit dem Erscheinen des Aufsatzes von Lüttringhaus und Dirksen^[1].

2. Herstellung und Reinigung

Tetramethyl- (TMU) und Tetraethylharnstoff (TEU), die im Handel erhältlich sind, lassen sich durch Vakuumdestillation in einer mit einem Trockenmittel wie granuliertem Bariumoxid gepackten Kolonne reinigen^[2,3]. TMU ist etwas hygroskopisch; beide gereinigten, unter Stickstoff aufbewahrte Lösungsmittel behalten jedoch monatelang eine sehr niedrige spezifische Leitfähigkeit. Der Wassergehalt der gereinigten Solventien liegt gewöhnlich unter 0.01%. Für die Herstellung von TMU gibt es mehrere Methoden (vgl. ^[1]); die Aminolyse von Arylcarbonaten ist besonders nützlich [Gl. (1) und (2)].



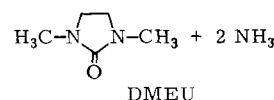
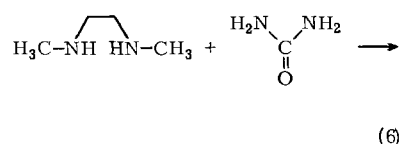
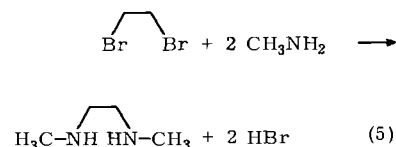
Die cyclischen Harnstoffe DMEU und DMPU können auf vielen Wegen synthetisiert werden und sind auch kommerziell erhältlich. Nach Mulvaney und Evans^[4] werden die entsprechenden Carbamate (aus den Alkylaminen und Kohlendioxid hergestellt) bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck cyclisiert.



Die Reaktionen (3) und (4) haben sich auch für die technische Herstellung von DMEU bewährt. (Acyclische Harnstoffe sind ebenfalls bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck aus Alkylaminen und Kohlenmonoxid erhalten worden^[5].) Rosenfarb, Huffman und Caruso^[6] synthetisierten mehrere *N,N*-dimethylsubstituierte cyclische Harnstoffe in

Anlehnung an das Verfahren von Jansen und Stokes^[7]. Dabei wurden die unsubstituierten cyclischen Harnstoffe in wäßrigem Formaldehyd/Ameisensäure alkyliert. Lien et al. stellten zahlreiche alkylierte Harnstoffe aus α,ω -Dibromalkanen und Alkylaminen her; die Carbonylgruppe wurde mit Harnstoff eingeführt [Gl. (5) und (6)]^[8-11].

Andere Synthesen für cyclische Harnstoffe^[12-14] erfordern zum Teil sehr spezielle Bedingungen und/oder Apparaturen.



Die cyclischen Harnstoffe lassen sich leicht durch Vakuumdestillation über Bariumoxid reinigen^[2,3,6]. Für die Reinigung von DMEU hat sich fraktionierendes Ausfrieren sehr bewährt^[6]; DMEU erstarrt bei 8.2 °C. Von den cyclischen Harnstoffen ist DMEU beim Erhitzen am beständigsten^[15], aber auch die anderen Harnstoffe sind beim Rückflußkochen recht stabil.

3. Physikalische Eigenschaften

Bei den flüssigen Harnstoffen sind nur von TMU, TEU, DMEU und DMPU die physikalischen Eigenschaften eingehend untersucht worden. Diese vier Verbindungen sind nach sorgfältiger Reinigung recht klare, farblose Flüssigkeiten mit jeweils charakteristischem scharfem Geruch. Tabelle 1 enthält eine Auswahl physikalischer Eigenschaften.

Tabelle 1. Physikalische Eigenschaften flüssiger Harnstoffe.

	TMU [1, 2]	TEU [3, 6]	DMEU [6]	DMPU [6]
Kp [°C/Torr]	176.5/760	81–82/7	220/754	230/754
Fp [°C]	–1.2	—	8.2	< –20
Dichte [g/ml] bei 25 °C	0.9619	0.9027	1.0519	1.0596
Viskosität [cP] bei 25 °C	1.401	2.363	1.944	2.934
Dielektrizitätskonstante (1 MHz) bei 25 °C	23.45	14.39	37.60	36.12
Spezifische Leitfähigkeit	2×10^{-8}	7×10^{-9}	1×10^{-8}	2×10^{-8}
$[\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}]$ bei 25 °C	8×10^{-8}	15×10^{-9}	7×10^{-8}	9×10^{-8}
Dipolmoment [Debye]	3.37	3.45	4.09	4.23
Brechungsindex bei 25 °C	1.4493	1.4448	1.4707	1.4881

Die Dielektrizitätskonstanten und Dipolmomente^[6,8] der cyclischen Harnstoffe sind größer als die der offenkettigen Analoga^[1,2,6,7]. Mit zunehmender Kettenlänge der *N*-Alkylgruppe(n) innerhalb einer Verbindungsreihe verringert sich normalerweise die Dielektrizitätskonstante; dies zeigt sich beim Vergleich der Werte für DMEU/DMPU und TMU/

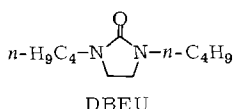
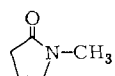
TEU. Bei homologen Reihen von Amiden wurde der gleiche Trend beobachtet^[16]. DMPU hat zwar einen großen Flüssigkeitsbereich, eine brauchbare Dielektrizitätskonstante und ein hohes Dipolmoment, doch auch eine hohe Viskosität, die seine Verwendung als Lösungsmittel einschränkt, zumal DMEU bei sonst etwa gleich günstigen Werten wesentlich weniger viskos ist. Ebenso nachteilig sind die niedrigere Dielektrizitätskonstante und die höhere Viskosität von TEU (verglichen mit TMU). Die Assoziation von Molekülen ist an mehreren Harnstoffen untersucht worden^[6]. Die vorgeschlagene parallele Anordnung der Dipole ließ sich nicht nachweisen; die Kirkwoodschen g -Faktoren^[17] waren nur wenig größer als eins.

4. Technische und pharmazeutische Anwendungen

Die offenkettigen Harnstoffe sind in größerem Ausmaß als ihre cyclischen Analoga als Lösungsmittel für technische Zwecke verwendet worden^[1, 18, 19]. Flüssige Harnstoffe aller Art hat man als Schmiermittel^[20], für die Herstellung von Detergentien^[21], als Depotdünger^[5] sowie zur Vorbehandlung von Katalysatoren^[22] und Textilmaterial genutzt, besonders zur Bügelfrei-Ausrüstung^[23-25].

Einige von cyclischen Harnstoffen (z. B. DMEU und DMPU) abgeleitete Alkohole eignen sich möglicherweise zur antibakteriellen Ausrüstung von Textilmaterial. TMU und TEU wurden auch als Katalysatoren für technische Prozesse verwendet^[26, 27], u. a. für die Reaktion von Zinn mit Alkylhalogeniden und von Thionylchlorid mit zweibasigen Säuren.

Lien et al. haben die pharmakologischen Wirkungen von Harnstoffen untersucht^[8-11]. Bei weißen Ratten scheint die Toxizität von DMEU und DMPU mit der von *N*-Methyl-2-pyrrolidon vergleichbar zu sein^[28], einem weit verwendeten „Universal“-Lösungsmittel. 1,3-Dibutyl-2-imidazolidinon („Dibutylethylenharnstoff“, DBEU) mit seiner zentraldepressiven Wirkung ist wesentlich toxischer^[8].



Kleine Mengen TMU erhöhen die Löslichkeit von Arzneimitteln^[29]. (Allgemein scheint zunehmende *N*-Methylierung auch bei vielen biologisch aktiven Verbindungen die Löslichkeit zu steigern.) TMU könnte für die Titration von Arzneimitteln recht brauchbar sein^[30], wenn auch die Genauigkeit (wiedergefunden wurden 97,5–101,5%) nicht so hoch wie bei anderen organischen Verbindungen ist^[31, 32]. TMU ist ein differenzierendes Lösungsmittel für Barbiturate oder ein nivellierendes für Arzneimittel mit der Sulfanyl- oder Sulfanilamido-Gruppe (als „Sulfa“-Gruppe zusammengefaßt).

In TMU wurden u. a. Phenole, Carbonsäuren, Barbiturate und „Sulfa“-gruppenhaltige Arzneimittel mit Tetrabutylammoniumhydroxid titriert. Abbildung 1 zeigt schematisch die Kurvenform bei potentiometrischen Titrationen (vgl. ^[30, 31]). Bis zu 5% Wasser in TMU beeinflussen die Meßwerte noch nicht wesentlich.

Als gute Indikatoren erwiesen sich Thymolblau (für die Titration von Carbonsäuren) und Bromphenolblau (für die Titration von Basen) (vgl. ^[30, 32]).

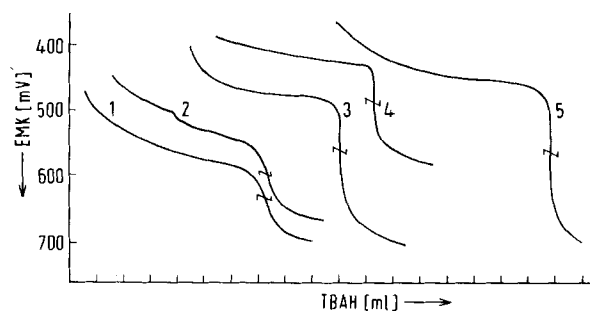


Abb. 1. Titrationskurven einiger schwacher einbasiger Säuren in Tetramethylharnstoff (TMU) mit Tetrabutylammoniumhydroxid (TBAH). 1 Phenol, 2 Benzoesäure + Phenol, 3 1-Nitroso-2-naphthol, 4 *p*-Nitrophenol, 5 Benzoesäure.

Zufriedenstellende Werte wurden auch bei konduktometrischen Titrationen von *p*-Nitrobenzoesäure, *o*-Nitrobenzoesäure und Pikrinsäure in TEU mit Diphenylguanidin erhalten^[3]. Die Bestimmung von 2,4-Dinitrophenol und Benzoesäure auf diesem Weg war nicht genau genug.

5. Grundlegende Untersuchungen

5.1. Leitfähigkeitsuntersuchungen

Das Verhalten von Alkalimetall- und Tetraalkylammoniumsalzen in TMU^[2, 33], TEU^[3], DMEU^[34, 35] und DMPU^[34, 35] wurde wie in anderen nichtwässrigen Lösungsmitteln mit Leitfähigkeitsmethoden untersucht. Ermittelt wurden der Grenzwert der Äquivalentleitfähigkeiten bei unendlicher Verdünnung (Λ_0), die Ionenleitfähigkeiten ($\lambda_0 \pm$), die Assoziationskonstanten (K_A) und die Elektrolyt-„Größen“ in Lösung (a_j , d_j). Die Leitfähigkeitsdaten wurden auf einem der vier folgenden Wege ausgewertet:

1. durch die y - x - und Λ_0 - c -Methoden von Fuoss und Shedlovsky^[36]

$$1/\Lambda S_x = 1/\Lambda_0 + c\Lambda S f^2 K_A / \Lambda_0^2$$

$$y = 1/\Lambda S_x \text{ und } x = c\Lambda S f^2$$

$$\Lambda'_0 = (\Lambda + \beta c^{1/2}) / (1 - \alpha c^{1/2})$$

2. durch die Fuoss-Onsager-Gleichung für assoziierte und nicht assoziierte Elektrolyte^[37]

$$\Lambda = \Lambda_0 - S(c\gamma)^{1/2} + E c \gamma \lg c \gamma + J c \gamma - K_A c \gamma \Lambda f^2$$

3. durch die von Fernández-Prini erweiterten^[38] Gleichungen von Pitts^[39] sowie Fuoss und Hsia^[40]

$$\Lambda = \Lambda_0 - S(c\gamma)^{1/2} + E c \gamma \lg c \gamma + J_1 c \gamma - J_2 (c\gamma)^{3/2} - K_A c \gamma \Lambda f^2 \text{ und}$$

4. durch die vollständige Pitts-Gleichung^[39, 41] (siehe dazu ^[35])^[*].

Die Ionenleitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung (siehe Tabelle 2) nimmt in der Reihe der Alkalimetall-Ionen allgemein mit dem durch Röntgen-Strukturanalyse bestimmten Ionenradius zu. Mit zunehmenden Ionenradien verringert sich die effektive Größe der Kationen, da die Solvation abnimmt. In TMU (und TEU) ist λ_0^+ für Na^+ jedoch rund 0,5 Einheiten größer als für K^+ ; in DMEU und DMPU haben

[*] c = Konzentration, f = Aktivitätskoeffizient, α, β = physikalische Konstanten von Lösungsmitteln, γ = Verhältnis der Konzentration freier Ionen und der stöchiometrischen Konzentration, $S, S_\infty, E, J, J_1, J_2$ = physikalische Konstanten von Elektrolyten und Lösungsmitteln.

Na⁺ und K⁺ praktisch die gleiche Leitfähigkeit. Wie in TMU (und TEU) verhält sich Na⁺ in anderen nichtwäßrigen Lösungsmitteln mit ähnlicher Struktur, z. B. Dimethylacetamid^[42], Dimethylpropionamid^[43], Dimethylbutyramid^[44] und *N*-Methyl-2-pyrrolidon^[45]. Erwartungsgemäß nimmt die Leitfähigkeit der Tetraalkylammonium-Ionen mit zunehmendem kristallographischem Radius ab. Die Größenordnung von λ_0^+ zeigt, daß in den untersuchten Harnstoffen die effektive Größe der solvatisierten Alkalimetall-Ionen mit derjenigen der großen Tetraalkylammonium-Ionen vergleichbar ist.

Tabelle 2. Ionenleitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung (λ_0^\pm) (Bezugselektrolyt: Butyl(triisooamyl)ammonium-tetraphenylborat) bei 25 °C (vgl. [2]).

	TMU [2, 33]	DMEU [34, 35]	DMPU [34, 35]
Na ⁺	15.74	11.46	6.96
K ⁺	15.26	11.51	7.00
Rb ⁺	15.63	11.46	7.36
Cs ⁺	16.52	12.52	8.00
NMe ₄ ⁺	22.22	16.92	11.30
NEt ₄ ⁺	21.61	16.78	11.01
NPr ₄ ⁺	16.60	12.46	8.03
NBu ₄ ⁺	15.00	10.73	6.89
SCN ⁻	33.44	23.28	16.66
I ⁻	29.12	19.52	13.68
ClO ₄ ⁻	28.71	20.30	14.01

Die Eigenschaften von Elektrolyten und Lösungsmitteln sind nur begrenzt mit dem Ausmaß der Assoziation zu korrelieren. Allgemein nimmt in den offenkettigen Harnstoffen die Assoziation innerhalb einer Serie von Alkalimetallsalzen etwas zu und innerhalb einer Serie von Tetraalkylammoniumsalzen ab, wenn die Radien der Kationen zunehmen. Bei gleichem Kation^[2, 3] verringert sich die Assoziation in TMU und TEU in Abhängigkeit vom Anion: NO₃⁻ > Br⁻ > SCN⁻ > I⁻ > ClO₄⁻ > BPh₄⁻. Wegen der niedrigeren Dielektrizitätskonstante ist die Assoziation in TEU viel größer als in TMU. Die cyclischen Solventien DMEU und DMPU mit ihren höheren Dielektrizitätskonstanten sind dagegen ausgezeichnete, dissoziierend wirkende Lösungsmittel für Elektrolyte (siehe Abb. 2).

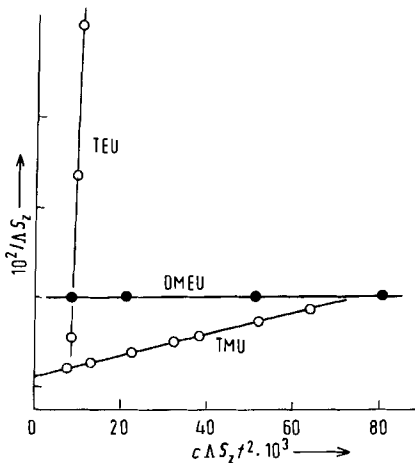


Abb. 2. Leitfähigkeitsverhalten von NaSCN in flüssigen Harnstoffen. Die Steigung der Kurven ist ein Maß für die Assoziation.

5.2. Spektroskopische Untersuchungen

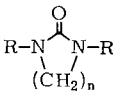
Es sind zwar einige ¹H-, ¹³C- und ²³Na-NMR-Untersuchungen in flüssigen Harnstoffen durchgeführt wor-

Tabelle 3. ¹³C-NMR-Verschiebungen (δ -Werte, Standard: Tetramethylsilan) [47].

	C=O	CH ₃	N-CH ₂
TMU	165.7	38.6	—
TEU	164.4 [50] 164.1 [48]	13.4 [48]	42.6 [48]
DMEU	161.3	31.3	45.0
DMPU	156.7	35.6	48.1

den^[23, 46, 49], doch ist die Zahl systematischer Studien gering. TMU bricht die Wasserstruktur^[19]; TEU sollte ähnliche Eigenschaften haben, da Dipolmomente und Molekülgrößen der beiden Verbindungen vergleichbar sind. Mit Fourier-Transform-Methoden erhaltene ¹³C-NMR-Daten mehrerer flüssiger Harnstoffe sind in Tabelle 3 zusammengestellt^[47, 48]. Nach der Lage des Carbonylkohlenstoff-Signals lassen sich nichtwäßrige Lösungsmittel in folgender Reihe anordnen: *N*-Methyl-2-pyrrolidon > TMU, TEU > DMEU > 3-Methyl-2-oxazolidon > DMPU, Ethylencarbonat^[48]. Eine solche Reihenfolge legt nahe, daß der Carbonylsauerstoff zunehmend weniger für die Wechselwirkung mit Kationen zur Verfügung steht. Die chemische Verschiebung der Carbonylkohlenstoff-Signale in den offenkettigen Harnstoffen ist etwa ebenso groß wie bei den entsprechenden cyclischen Amiden^[50]. ²³Na-NMR-Daten für in TMU gelöste Natriumsalze^[49] zeigen, daß die Ionen anscheinend „frei solvatisiert“ sind und daß TMU etwa die gleiche Donorstärke wie Dimethylsulfoxid hat. TMU ist ein stärkerer Donor als Pyridin, obwohl seine Donorzahl (²³Na-NMR-spektroskopisch zu 28.9 bestimmt) kleiner als die Donorzahl von Pyridin ist (33.0).

Tabelle 4. IR-Frequenzen cyclischer Harnstoffe [6]. (Die O(C-N)-Bande von DPPU hat nur mittlere Intensität.)



	R	n	$\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	$\nu_{O(C-N)}$ [cm ⁻¹]
EU	H	2	1661	1240
DMEU	CH ₃	2	1681	1282
DPEU	C ₃ H ₇	2	1690	1280
DBEU	C ₄ H ₉	2	1695	1258
PU	H	3	1664	1304
DMPU	CH ₃	3	1623	1311
DEPU	C ₂ H ₅	3	1626	1289
DPPU	C ₃ H ₇	3	1634	1294
DBPU	C ₄ H ₉	3	1639	1304
BU	H	4	1610	1309
DMBU	CH ₃	4	1631	1326

Außerdem sei auf UV-^[8, 51], Kernquadrupolresonanz-^[52] und IR-Untersuchungen^[9, 53, 54] an zahlreichen offenkettigen und cyclischen Harnstoffen hingewiesen (siehe Tabelle 4). Es wurde auch versucht, die spektroskopischen Daten häufig vorkommender funktioneller Gruppen und die pharmakologische Aktivität zu korrelieren^[9]. Auch Komplexe der Harnstoffe, u. a. mit Lanthanoiden und der Uranylgruppe, sind synthetisiert und IR-spektroskopisch untersucht worden^[55, 56]. ¹H-NMR-Studien der Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Gelöstem in DMEU^[57] stützen die Ergebnisse der Leitfähigkeitsuntersuchungen^[34, 35], nach denen in DMEU ionische Dissoziation stattfindet.

6. Schlußbetrachtung

Nach dem bisher Gesagten ist es wahrscheinlich, daß Harnstoffe, besonders TMU, DMEU und DMPU, sich als Lösungsmittel für chemische Untersuchungen etablieren werden. Bei den offenkettigen Verbindungen hat TMU eine höhere Dielektrizitätskonstante als TEU und sollte sich damit besser für elektrochemische Untersuchungen eignen; bei den cyclischen Verbindungen zeichnet sich DMEU durch seine niedrigere Viskosität vor DMPU aus. Offenkettige und cyclische Harnstoffe können viele Elektrolyte in brauchbarem Ausmaß lösen; das Solvationsverhalten variiert stark. Cyclische Harnstoffe wirken stärker dissoziierend als ihre acyclischen Analoga, was aufgrund der höheren Dissoziationskonstanten und Dipolmomente auch anzunehmen war. Diese physikalischen Eigenschaften und der große Flüssigkeitsbereich von etwa 250 °C legen viele Anwendungsmöglichkeiten nahe.

In Zukunft sind weitere grundlegende und weitere anwendungsorientierte Untersuchungen dieser dipolar-aprotonischen Lösungsmittel zu erwarten. Bei den meisten flüssigen Harnstoffen fehlen noch viele physikalische Daten sowie Daten über die chronische Toxizität; auch die Löslichkeit vieler anorganischer, organischer sowie biologisch wichtiger Verbindungen ist noch nicht bestimmt worden. Untersuchungen des Verhaltens gelöster Elektrolyte und Nichteinklektrolyte sowie der Struktur der Lösungen stehen ebenfalls noch aus. Derzeit werden u. a. die Kinetik schneller Reaktionen sowie Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Gelöstem (mit ¹³C-NMR-Methoden) untersucht; ferner stehen grundlegende Säure-Base-Studien auf dem Programm. Die Harnstoffe ergänzen interessanterweise die bekannten Reihen homologer heterocyclischer Lösungsmittel, z. B. der Pyrrolidone, Oxazolidone und Carbonate. Um nichtwäßrige Lösungsmittel ganz allgemein als Medien für die chemische Forschung zu prüfen, müssen systematische Studien an Reihen homologer Verbindungen durchgeführt werden; die flüssigen Harnstoffe sind ein Beispiel.

Eingegangen am 19. Juni 1978 [A 275]

- [1] A. Lüttringhaus, H. W. Dirksen, *Angew. Chem.* 75, 1059 (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3, 260 (1964).
- [2] B. J. Barker, J. A. Caruso, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1341 (1971).
- [3] B. J. Barker, J. Rosenfarb, E. Z. Riesen, *J. Solution Chem.* 4, 571 (1975).
- [4] J. F. Mulvaney, R. L. Evans, *Ind. Eng. Chem.* 40, 393 (1948).
- [5] M. Sugiura, H. Ota, *Jap. Pat.* 70 36893 (1970); *Chem. Abstr.* 74, 63583r (1971).
- [6] J. Rosenfarb, H. L. Huffman, Jr., J. A. Caruso, *J. Chem. Eng. Data* 21, 150 (1976).
- [7] A. B. A. Jansen, P. T. Stokes, *J. Chem. Soc.* 1962, 4909.
- [8] E. J. Lien, W. D. Kumler, *J. Med. Chem.* 11, 214 (1968).
- [9] M. H. Hussain, E. J. Lien, *Spectrosc. Lett.* 6, 97 (1973).
- [10] M. H. Hussain, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* 14, 138 (1971).
- [11] M. H. Hussain, E. J. Lien, *J. Heterocycl. Chem.* 8, 507 (1971).

- [12] N. A. Puschin, R. U. Mitic, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 532, 300 (1937).
- [13] W. R. Boon, *J. Chem. Soc.* 1948, 307.
- [14] S. M. Mistry, P. C. Guha, *J. Indian Chem. Soc.* 7, 793 (1930).
- [15] S. Ozaki, T. Mukaiyama, U. Keikichi, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4358 (1957).
- [16] J. W. Vaughn, P. G. Sears, *J. Phys. Chem.* 62, 183 (1958).
- [17] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 7, 911 (1939); H. Fröhlich: *Theory of Dielectrics*. Oxford University Press, New York 1949.
- [18] J. C. Davis, R. R. Grinstead, *US-Pat.* 3808267 (1974); *Chem. Abstr.* 81, 13129w (1974).
- [19] H. E. Zaugg, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2903 (1960); 83, 837 (1961).
- [20] J. Dazzi, *DOS* 1927094 (1969); *Chem. Abstr.* 72, 81212g (1970).
- [21] H. J. Stimberg, J. Galinke, E. Schmadel, *DOS* 1965640 (1971); *Chem. Abstr.* 75, 119417e (1971).
- [22] S. Taira, A. Kuroda, *Brit. Pat.* 1206981 (1970); *Chem. Abstr.* 74, 6954p (1971).
- [23] D. M. Soignet, G. J. Boudreaux, R. J. Berni, E. J. Gonzales, *Appl. Spectrosc.* 24, 272 (1970).
- [24] R. J. Berni, M. W. Pilkington, R. R. Benerito, *US Agric. Res. Serv., South Res.* 1975, ARS-S-64 8-9 (Eng.); *Chem. Abstr.* 84, 106954p (1976); S. L. Vail, G. B. Bergurg, T. A. Calamari, Jr., *Text. Chem. Color.* 7, 26 (1975).
- [25] G. A. Petropavlovski, G. G. Vasileva, *Zh. Lerno. Fasertech. Textiltech.* 25, 49 (1974); E. Hofmann, K. Herle, *DOS* 2255263 (1974).
- [26] Ya. A. Serebnitskii, V. V. Shibanov, D. K. Tolopko, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 17, 397 (1974); *Chem. Abstr.* 81, 13060s (1974).
- [27] H. Matschimer, R. Voigtlander, A. Teschach, *J. Organomet. Chem.* 70, 387 (1974).
- [28] „M-Pyrol. N-methyl-2-pyrrolidone“. Firmenschrift GAF Corp. (USA) 1972.
- [29] P. Rohdewald, *Pharmazie* 30, 460 (1975).
- [30] M. S. Greenberg, B. J. Barker, J. A. Caruso, *Anal. Chim. Acta* 54, 159 (1971).
- [31] S. L. Culp, J. A. Caruso, *Anal. Chem.* 41, 1329 (1969).
- [32] S. L. Culp, J. A. Caruso, *Anal. Chem.* 41, 1876 (1969).
- [33] B. J. Barker, J. A. Caruso, *J. Phys. Chem.* 77, 1884 (1973).
- [34] J. Rosenfarb, J. A. Caruso, *J. Solution Chem.* 5, 345 (1976).
- [35] J. Rosenfarb, J. A. Caruso, *J. Solution Chem.* 5, 355 (1976).
- [36] T. Shedlovsky, *J. Franklin Inst.* 255, 739 (1938); R. M. Fuoss, T. Shedlovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1496 (1949).
- [37] R. M. Fuoss, F. Accascina: *Electrolytic Conductance*. Interscience, New York 1959; R. M. Fuoss, L. Onsager, *J. Phys. Chem.* 61, 668 (1957).
- [38] R. Fernández-Prini, J. E. Prue, *Z. Phys. Chem. Leipzig* 228, 373 (1965); R. Fernández-Prini, *Trans. Faraday Soc.* 65, 3311 (1969).
- [39] E. Pitts, B. E. Tabor, J. Daly, *Trans. Faraday Soc.* 65, 894 (1969); E. Pitts, *Proc. R. Soc. London Ser. A* 217, 43 (1953).
- [40] R. M. Fuoss, K.-L. Hsia, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 57, 1550 (1967); K.-L. Hsia, R. M. Fuoss, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3055 (1968).
- [41] E. Pitts, B. E. Tabor, J. Daly, *Trans. Faraday Soc.* 66, 693 (1970).
- [42] G. A. Lester, T. A. Gover, P. G. Sears, *J. Phys. Chem.* 60, 1076 (1956).
- [43] E. D. Wilhoit, P. G. Sears, *Trans. Ky. Acad. Sci.* 17, 123 (1956).
- [44] H. M. Smiley, P. G. Sears, *Trans. Ky. Acad. Sci.* 19, 62 (1958).
- [45] M. D. Dyke, P. G. Sears, A. I. Popov, *J. Phys. Chem.* 71, 4140 (1967).
- [46] G. Barone, C. Giuseppina, C. D. Volpet, E. Vittorio, *J. Solution Chem.* 6, 117 (1977).
- [47] H. O. Kalinowski, H. Kessler, *Org. Magn. Reson.* 6, 305 (1974).
- [48] J. Rosenfarb, T. Baugh, noch unveröffentlicht.
- [49] A. I. Popov in J. F. Coetzee, C. D. Ritchie: *Solute-Solvent Interactions*. Bd. 2, Kap. 13. Marcel Dekker, New York 1976.
- [50] G. C. Levy, G. L. Nelson: *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*. Wiley Interscience, New York 1972.
- [51] G. C. Crawshaw, H. H. Monks, *J. Macromol. Sci. Chem.* A 9, 1085 (1975).
- [52] D. Y. Osokina, L. A. Safin, L. A. Nuretdinov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* 1975, 1422; *Chem. Abstr.* 83, 95873n (1975).
- [53] I. D. Kuntz, Jr., C. J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4852 (1975).
- [54] C. Lammen et al., *Teintex* 39, 259 (1974).
- [55] R. J. Berni, R. R. Benerito, H. B. Johassen, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 31, 1023 (1969).
- [56] K. W. Bagnal, J. G. Preez, M. C. Gibson, *J. Chem. Soc. A* 1971, 2124.
- [57] J. Rosenfarb, J. A. Caruso, *Can. J. Chem.* 54, 3492 (1976).