

Die Harnstoff-Renaissance

Nicole Volz und Jonathan Clayden*

Aminierung · Wasserstoffbrücken · Palladium ·
Umlagerungen · Harnstoff

Im letzten Jahrzehnt hat die Verwendung von Harnstoffderivaten als wertvolle Reagentien, Katalysatoren und Struktureinheiten in der organischen Chemie rasch zugenommen. Sie finden nun Verwendung als Wasserstoffbrückendonoren in Organokatalysatoren und Anionentransportern, als wichtige Struktureinheit in der supramolekularen Chemie, für die Steuerung von Lithierungen, als Aminierungssubstrate, für die Vermittlung von Metallierungen und als Substrate für neuartige Umlagerungen. In diesem Aufsatz wird die bemerkenswert rasche aktuelle Entwicklung der Chemie des Harnstoffs hervorgehoben, der für viele Jahre als unreaktiv, schwer zu handhaben und vergleichsweise wertlos betrachtet wurde.

1. Einleitung

Die Herstellung von Harnstoff durch Wöhler im Jahr 1828^[1a] war der Beginn der Wissenschaft der Synthese und damit der Ausgangspunkt der klassischen organischen Chemie. Wöhlers Synthese eröffnete die erste direkte Verbindung zwischen Chemie und Biologie und ebnete so den Weg für die Arbeiten von Berthelot, Fischer und Perkin, die zum goldenen Zeitalter der Naturstoffsynthese im 20. Jahrhundert geführt haben.^[1b]

Die großen Entwicklungen der organischen Chemie im 20. Jahrhundert gingen weitgehend am Harnstoff und seinen Derivaten vorbei. Bis auf wenige Ausnahmen, z.B. den Harnstoff/Wasserstoffperoxid-Komplex (urea-hydrogen peroxide complex, UHP)^[2] oder das cyclische Harnstoffcosolvens 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU),^[3] fanden Harnstoffe eher selten Anwendung als Hilfsmittel oder Zielverbindungen in der organischen Synthese. Den Harnstoffen fehlt die natürliche Allgegenwärtigkeit der Amide, die Reaktivität der Ester und die Vielseitigkeit der Carbamate, weswegen sie nicht weiter beachtet wurden. Sie galten als unreaktiv und schwer beherrschbar und wurden als funktionelle Gruppe weitgehend ignoriert. In der Peptidchemie blieben sie auf die Rolle der Abfallprodukte der Diimidkupplungsreagentien festgelegt.

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts nehmen Harnstoffe jedoch wieder eine bemerkenswerte Rolle in mehreren Bereichen der Chemie ein. Harnstoffe werden mittlerweile häufig

als Gerüste in der supramolekularen Chemie genutzt, und ihre Fähigkeit, als starke Wasserstoffbrückendonoren zu agieren, hat ihnen zu einer Rolle in Foldamerstrukturen, Ionentransportern und (zusammen mit ihren Thioharnstoffanaloga) als funktionelle Bestandteile wichtiger Organokatalysatoren verholfen. In den letzten fünf bis zehn Jahren wurden auch neue und einzigartige Harnstoffreaktivitäten entdeckt: Harnstoffe werden jetzt als Aminierungssubstrate, Metallierungsvermittler oder als Substrate für bemerkenswerte Umlagerungsreaktionen verwendet. Ihren Ruf, unreaktiv zu sein, haben sie dank der Entdeckung von milden Solvolysenmethoden für ihre Spaltung verloren.

Dieser Kurzaufsatz fasst die Entwicklungen anhand von Beispielen zusammen, die jedes neue Thema illustrieren, das mit der Renaissance der Harnstoffchemie in Zusammenhang steht – der einfache Neoklassizismus von Harnstoffen zur Lithierungssteuerung; die barocken Designs von Harnstoffkatalysatoren und supramolekularen Strukturen; der postmoderne, unerwartete Anstieg der Reaktivität, der für die stärker gehinderten Harnstoffe charakteristisch ist, und die Elektrophilie, die sich in den elektronenreichen aromatischen Harnstoffen verbirgt.

Dieser Kurzaufsatz fasst die Entwicklungen anhand von Beispielen zusammen, die jedes neue Thema illustrieren, das mit der Renaissance der Harnstoffchemie in Zusammenhang steht – der einfache Neoklassizismus von Harnstoffen zur Lithierungssteuerung; die barocken Designs von Harnstoffkatalysatoren und supramolekularen Strukturen; der postmoderne, unerwartete Anstieg der Reaktivität, der für die stärker gehinderten Harnstoffe charakteristisch ist, und die Elektrophilie, die sich in den elektronenreichen aromatischen Harnstoffen verbirgt.

2. Konformationseigenschaften von Harnstoffen

Die Planarität der Harnstoffbindung führt zu einer wohldefinierten Anordnung ihrer vier N-Substituenten, und die klare Ausrichtung dieser Substituenten wurde auf verschiedene Arten genutzt.

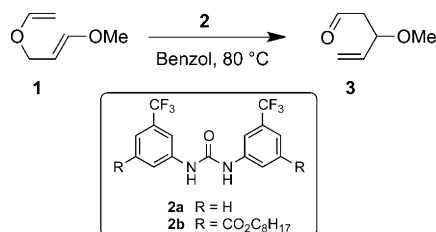
2.1. Harnstoffe als Wasserstoffbrückendonoren

Die beiden parallelen N-H-Bindungen von Harnstoffen (RNHCONHR') sind perfekt für die Koordination von zwei

[*] Dr. N. Volz, Prof. J. Clayden
School of Chemistry, University of Manchester
Oxford Road, Manchester, M13 9PL, (Großbritannien)
E-Mail: j.p.clayden@man.ac.uk

freien Elektronenpaaren einer Carbonylgruppe geeignet. Diese Fähigkeit, selektiv Carbonylgruppen in einer wohlgeordneten Orientierung zu binden, macht Harnstoff zu dem idealen Bestandteil von Katalysatorstrukturen.

Die Grundlage für die Entwicklung von Harnstoff-Organokatalysatoren wurde 1988 durch eine Beobachtung von Etter und Panunto gelegt: Der *N,N'*-Diarylharnstoff **2a** (R = H; Schema 1) kokristallisierte mit Ketonen unter Bildung von

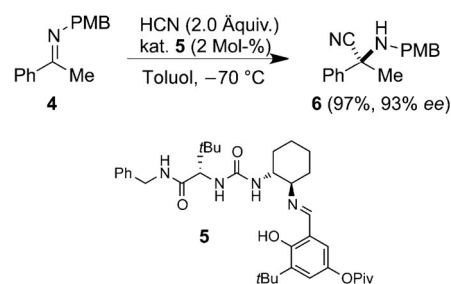


Schema 1. Diarylharnstoffkatalyse der Claisen-Umlagerung.

zwei Wasserstoffbrücken an die Carbonyl-Lewis-Base.^[4] Nur wenige Jahre später beschrieben Curran und Kuo das erste Beispiel einer Harnstoffkatalyse: Der Diarylharnstoff **2b** erhöhte sowohl die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität der Allylierung von cyclischen α -Sulfinylradikalen mit Allyltributylzinn.^[5] 1995 fanden die gleichen Autoren heraus, dass katalytische Mengen dieses Harnstoffs die Claisen-Umlagerung fördern (Schema 1).^[6]

In den letzten Jahren hat die Bedeutung von Harnstoffen als Bestandteil von Wasserstoffbrücken-Organokatalysatoren rasch zugenommen.^[7] Mehrere Gruppen haben die Entwicklung von chiralen Harnstoffen für die asymmetrische Organokatalyse vorangetrieben. Zum Beispiel haben Jacobsen et al. einen effizienten, hoch enantioselektiven, chiralen, difunktionellen Harnstoffkatalysator (**5**; Schema 2) für die asymmetrische Strecker-Reaktion entwickelt.^[8,9] Diese Methode ermöglicht die Herstellung von enantiomerenreinen quartären Aminosäuren und ist das erste Beispiel einer katalytischen enantioselektiven Addition von HCN an Ketimine.

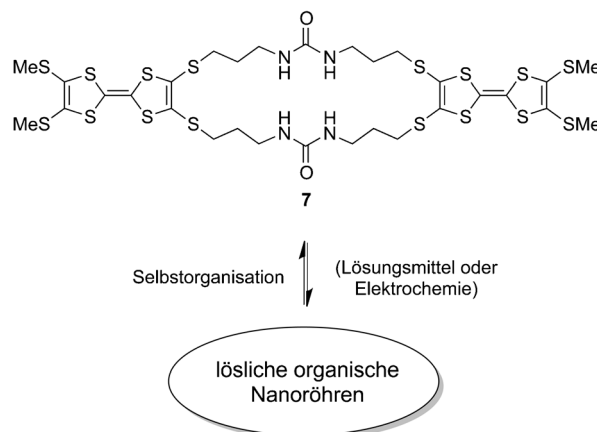
2002 haben Schreiner und Wittkopp gezeigt, dass der einfache 1,3-Bis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)harnstoff als Katalysator für Diels-Alder-Reaktionen agiert.^[10] Dies war ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Katalysatorent-



Schema 2. Harnstoffkatalysierte asymmetrische Strecker-Reaktionen. PMB = *para*-Methoxybenzyl.

wicklungen hin zu entsprechenden Thioharnstoffderivaten, die eine Reihe von Vorteilen bieten, z. B. höhere Acidität, bessere Löslichkeit und einfachere Herstellung.

Harnstoffe sind wegen der parallelen Wasserstoffbrücken auch als Verbindungskomponenten in supramolekularen Anordnungen geeignet. Außer als Wasserstoffbrücken-Organokatalysatoren werden Harnstoffe seit Kurzem auch als neue Materialien für optoelektronische Anwendungen durch Selbstorganisation untersucht. Ortí, Martín und Mitarbeiter erhielten lösliche, selbstorganisierte Nanoröhren mit Di(methylthio)tetrathiafulvalen-Elektronendonorguppen, indem sie eine Kombination aus Harnstoff-Harnstoff-Wasserstoffbrücken und π - π -Wechselwirkungen nutzten.^[11] Die Selbstorganisation des Makrocyclus **7** zu löslichen organischen Nanoröhren (Schema 3) ist lösungsmittel- und redoxkon-



Schema 3. Selbstorganisation des Bis(harnstoff)-Makrocyclus **7**.



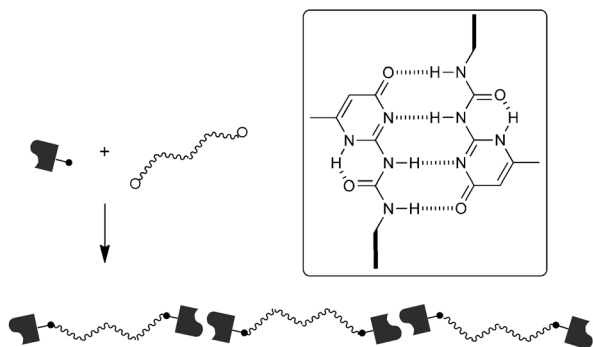
Jonathan Clayden wurde 1968 in Uganda geboren. 1992 promovierte er unter Anleitung von Dr. Stuart Warren an der University of Cambridge. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Dr. Marc Julia an der École Normale Supérieure wechselte er 1994 nach Manchester und wurde 2001 auf den Lehrstuhl für organische Chemie berufen. Seine Forschungsinteressen umfassen die Synthese und Stereochemie mit Schwerpunkt auf der Konformation: asymmetrische Synthese, Atropisomerie, Organolithiumchemie, Desaromatisierung, Konformationskontrolle und Stereofernkontrolle.



Nicole Volz wurde 1983 in Neuenbürg (Deutschland) geboren und schloss 2007 ihr Studium an der Universität Karlsruhe (TH) ab. Unter der Anleitung von Prof. Dr. Stefan Bräse promovierte sie 2010 in Chemie am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Derzeit forscht sie als Postdoktorandin in der Gruppe von Prof. Dr. Jonathan Clayden an der University of Manchester.

trolliert, was diese Nanoröhren zu guten Kandidaten für die Implementierung in optoelektronischen Bauteilen macht.

N,N'-Disubstituierte Harnstoffe werden oft für die Konstruktion von wasserstoffverbrückten supramolekularen Polymeren,^[12] Organogelbildnern,^[13] Foldameren^[14] und neuartigen Kristallgerüsten^[15] verwendet. Ein Beispiel ist die Familie der telechelen Polymere, die von Meijer et al. entwickelt wurde.^[16] Diese Polymere sind mit Ureidopyrimidinon-Einheiten funktionalisiert, die unter Bildung von vierfachen Wasserstoffbrücken dimerisieren, ohne kristalline Bereiche zu bilden (Schema 4). Dies ermöglicht die Herstellung von



Schema 4. Funktionalisierung eines telechelen Polymers mit vierfachen Wasserstoff-Ureidopyrimidinon-Brücken.

Polymernetzwerken mit thermodynamisch kontrollierter Architektur, die z. B. für Beschichtungen und Schmelzklebstoffe Verwendung finden, wo eine reversible, stark temperaturabhängige Rheologie äußerst vorteilhaft ist.

Ein anderer Bereich, in dem Wasserstoffbrücken eine wichtige strukturelle Rolle spielen, ist die Anionenerkennung. Die Verwendung von Harnstoffen als künstliche Wirtmoleküle (Rezeptoren) wurde zu diesem Zweck häufig untersucht.^[17] Weil Harnstoffe zwei NH-Fragmente aufweisen, sind sie vielversprechende Bausteine für die Entwicklung solcher Rezeptoren: Sie können entweder unter Bildung eines sechsgliedrigen Chelatrings ein einzelnes Akzeptoratom (z. B. Halogene) oder unter Bildung eines achtegliedrigen Chelatringes zwei benachbarte Sauerstoffatome eines Oxoanions binden. Eine große Zahl cyclischer und acyclischer Rezeptoren mit zwei oder mehr Harnstoffeinheiten wurde synthetisiert. Zum Beispiel haben Davis et al. kürzlich das diaxiale Diureidodecalin **8** beschrieben, das vier Wasser-

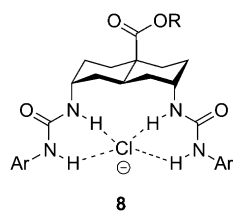


Abbildung 1. Diaxiales Diureidodecalin **8** als Anionentransporter; z. B. R = Octyl, Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃.

stoffbrückendonoren aufweist (Abbildung 1);^[18] **8** ist ein synthetischer Anionophor, der von möglichem Nutzen für die Behandlung von Defekten in natürlichen Anionenkanälen ist.

2.2. Konformation substituierter Harnstoffe

Es ist seit Langem bekannt, dass Harnstoffe mit aromatischen Substi-

tuenten eine Konformation annehmen, in der die Arylringe in *cis*-Stellung zueinander stehen.^[19] Shudo und Mitarbeiter^[20] und später Clayden et al.^[21] haben diese Präferenz für die Entwicklung des spiralförmigen Oligoharnstoff-Foldamers **9** genutzt (Abbildung 2), dessen Helicität in Lösung über ein

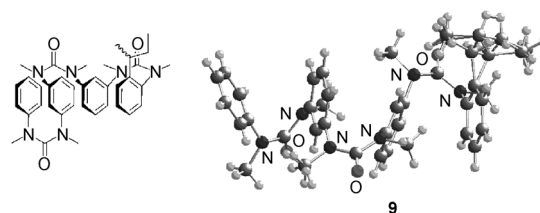


Abbildung 2. Ein gestapeltes spiralförmiges Oligoharnstoff-Foldamer.

oder zwei Umdrehungen der Helix gesteuert werden kann,^[22] wodurch eine relaisartige stereochemische Fernkontrolle möglich wird.^[23] Die langsame Rotation in einem *N,N'*-Diarylharnstoff^[24] führt zu atropisomeren Strukturen.^[25] Die Hypothese, dass π -Stapelwechselwirkungen die Konformation in *N,N'*-Diarylharnstoffen lenken, wurde mithilfe von DFT-Rechnungen untersucht.^[26]

Konformative Präferenzen in substituierten Harnstoffen wurden auch von Baell et al. genutzt, die die Acylharnstoffe **10** als maskierte cisoide sekundäre Amide verwendeten (Schema 5). Der Harnstoffsubstituent ermöglichte die Bildung des makrocyclischen Lactams **11** und damit die rasche und produktive Ringschlussmetathese. Anschließend konnte er leicht entfernt werden.^[27]

N,N'-Gekuppelte Oligoharnstoffe mit proteinogenen Seitenketten (**13**; Abbildung 3) wirken als Mimetika von Peptiden, deren bevorzugte schraubenförmige Konformation aus intramolekularen Wasserstoffbrücken resultiert.^[28,29] Solche Foldamere sind einzigartige Gerüste für eine Reihe von biologischen und biomedizinischen Anwendungen.^[30]

Glycoluril und Formaldehyd kondensieren unter sauren Bedingungen zu den Cucurbit[*n*]urilen (**14**; Abbildung 4), die

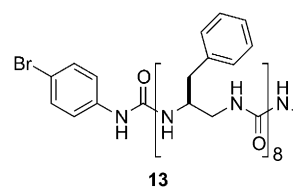


Abbildung 3. Der *N,N'*-verknüpfte Oligoharnstoff **13** bildet eine Helix.^[29]

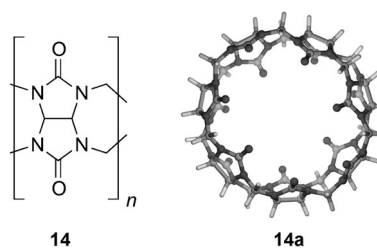
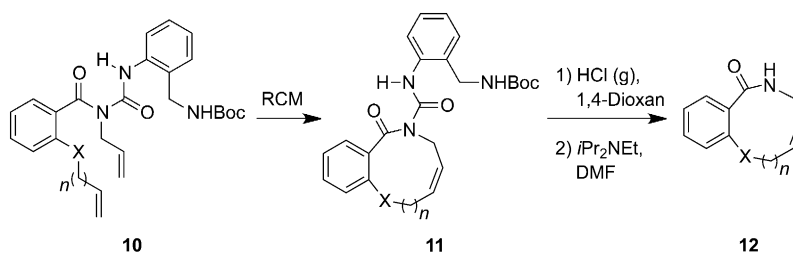


Abbildung 4. Cucurbit[*n*]urile. Cucurbit[*n*]uril (**14**) und Cucurbit[7]uril (**14a**).



Scheme 5. Durch Acylharnstoff induzierte Ringschlussmetathese (RCM) und Freisetzung des Auxiliars. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DMF = *N,N'*-Dimethylformamid.

aus *n* Glycolurileinheiten bestehen, die jeweils über zwei Methylenbrücken mit der nächsten Einheit verbunden sind. So bilden sie ein geschlossenes Band, in dem die Harnstoff-Sauerstoffatome nach innen verdreht sind und einen teilweise abgeschlossenen Hohlraum bilden. Diese Verbindungen sind besonders wegen ihrer Fähigkeit, andere Moleküle in ihrem Hohlraum zu binden, interessant. Ihre erste Synthese wurde von Behrend et al. Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben,^[31] aber ihre Struktur wurde nicht vor 1981^[32] veröffentlicht. Nachfolgend wurden Cucurbiturile mit verschiedenen Ringgrößen isoliert.^[33]

Die Wirt-Gast-Eigenschaften der Cucurbiturile wurden für Wirkstofftransporter untersucht. Zum Beispiel bildet Cucurbit[7]uril (**14a**) eine Einschlussverbindung mit Oxaliplatin, einem wichtigen Tumorthapeutikum.^[34] **14a** kann auch Gastmoleküle wie Thioflavin T aufnehmen,^[35] das ein wichtiger Fluoreszenzfarbstoff in der medizinischen Chemie ist und für die Diagnose neurodegenerativer Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson verwendet wird.^[36] Thioflavin T kann von **14a** durch die Zugabe von Metallkationen zu einer Lösung aufgenommen oder freigesetzt werden.

3. Koordinative Eigenschaften der Harnstoff-Carbonylgruppe

Das Harnstoff-Carbonylsauerstoffatom ist bemerkenswert elektronenreich, eine Eigenschaft, die bei der Verwendung des cyclischen Harnstoffes DMPU als metallkoordinierendes Cosolvens (und hier besonders in der Organoli-

thium- und Organokupferchemie^{[37])} genutzt wird. Die metallkoordinierenden Eigenschaften des Harnstoff-Sauerstoffatoms bedeuten auch, dass Harnstoffe sehr gut Metallierungen, mit Hauptgruppen- wie auch Übergangsmetallen, vermitteln können.^[38]

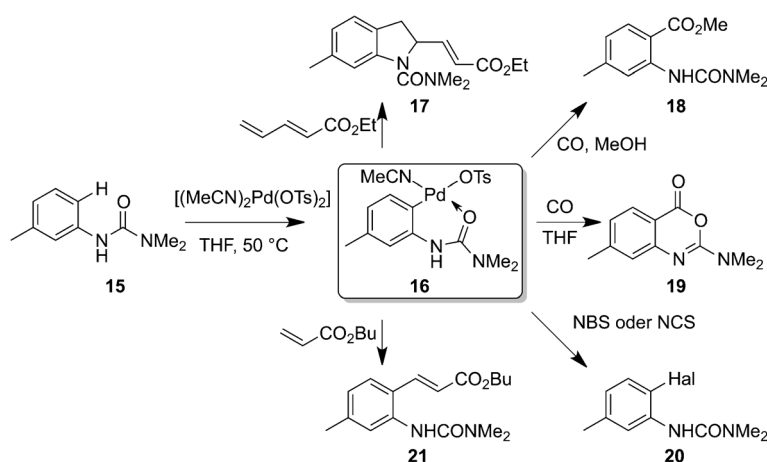
3.1. Palladium-dirigierte Carbonylierung

Harnstoffe sind sehr effiziente dirigierende Gruppen für die Palladium-katalysierte *ortho*-Carbonylierung bei Raumtemperatur (**18** und **19**; Schema 6).^[39] Die Reaktion verläuft über eine Harnstoff-dirigierte C-H-Insertion in **15** unter Bildung des reaktiven Pd-Ar-Komplexes **16**, der Reaktivität auch gegenüber einer Reihe zusätzlicher Kupplungspartner und Reagentien zeigt (Schema 6).

Die verwandte Palladium(II)-katalysierte 1,2-Carboaminierung von Dienen, die eine *ortho*-C-H-Insertions/Carbopalladierungs/Cyclisierungs-Sequenz enthält, ermöglicht die Herstellung von funktionalisierten Indolinen **17** aus leicht zugänglichen *N*-Arylharnstoffen in einem einzigen Reaktionsschritt.^[40]

3.2. Dirigierte *ortho*- und laterale Metallierung

Die dirigierte Metallierung ist eine leistungsfähige Methode zur regioselektiven Arenfunktionalisierung.^[41] Dank ihrer elektronenreichen Carbonylgruppe und den elektronenarmen Stickstoffatomen sind Harnstoffe effiziente diri-

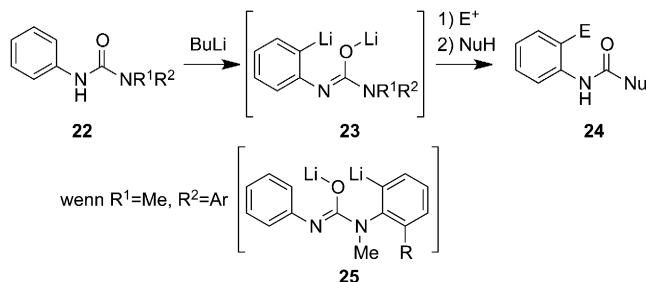


Scheme 6. Reaktivität des Palladium(II)-Komplexes **16**. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

gierende Gruppen für die Metallierung. Trotzdem blieben sie bis vor Kurzem^[42] in der regioselektiven Arensynthese weitgehend ungenutzt.

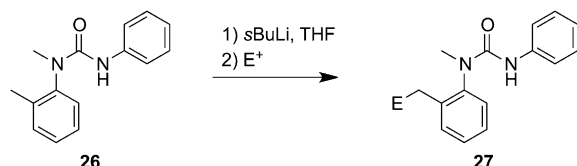
Die doppelte Lithiierung von stark gehinderten *N,N*-Dialkyl-*N'*-arylharnstoffen ermöglicht die *ortho*-Funktionalisierung von Anilinderivaten.^[43] Insbesondere gehinderte Harnstoffe spalten überraschend leicht eine Aminogruppe ab (siehe unten) und zeigen damit Isocyanat-ähnliche Reaktivität, wodurch eine Reihe von *ortho*-funktionalisierten Anilinderivaten hergestellt werden konnte.

Bei der doppelten Lithiierung von unsymmetrischen *N,N'*-Diarylharnstoffen (**22**→**23**; Schema 7)^[44] ist die Gegenwart einer *N*-Alkylgruppe (**25**) ausreichend, um die Regioselekti-



Schema 7. Doppellithiierung des *N,N'*-Dialkyl-*N'*-arylharnstoffs **22**.

vität der *ortho*-Lithiierung zu demjenigen Ring zu dirigieren, der dem alkylierten N-Atom benachbart ist, unabhängig vom Substitutionsmuster der Ringe. Die laterale Lithiierung von Benzylpositionen in Nachbarschaft zur Harnstoffeinheit wird der *ortho*-Lithiierung vorgezogen (Schema 8),^[45] und die doppelte Lithiierung von *N'*-Aryl-*N,N*-dimethylharnstoff-



Schema 8. Effiziente laterale Lithiierung von Harnstoff **26**.

fen^[46] wurde zur Herstellung verschiedener Produktklassen,^[47] einschließlich der Eintopfsynthese von substituierten Isoindolin-1-onen^[48] und der Synthese von Tetrahydroisochinolen^[49] und Isatinen, verwendet.^[50,51]

4. Neue Reaktivität von Harnstoffen

4.1. Solvolyse gehinderter Harnstoffe

Harnstoffe haben, da sie als unreaktiv gegen Säuren, Basen und Nucleophile galten, nicht die allgemeine Nützlichkeit von Carbamaten erreicht. Allerdings beschrieben 2008 und 2009 Clayden und Hennecke^[52] bzw. Lloyd-Jones, Booker-Milburn und Mitarbeiter^[53] die Instabilität trisubstituierter – insbesondere gehinderter – Harnstoffe **28** gegen-

über milden Solvolysebedingungen (Schema 9). Dabei werden die Produkte des Angriffes einer Reihe von O-, N- und S-Nucleophilen an den Harnstoff erhalten, wodurch ein Mittel



Schema 9. Solvolyse von Harnstoffen unter neutralen Bedingungen.

sowohl zur Entschützung (bei Verwendung des Harnstoffs als Schutzgruppe) als auch – wenn eine andere Reaktivität (z. B. die Fähigkeit zur direkten Metallierung oder Umlagerung) genutzt wurde – zur Transformation der Produkte zur Verfügung steht.

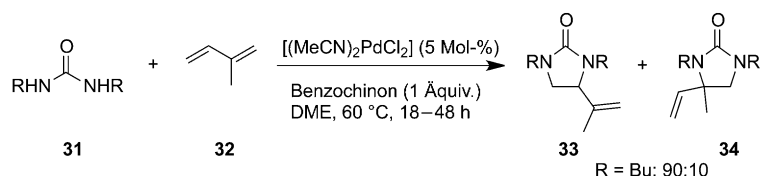
4.2. Palladium-dirigierte Aminierung mit Harnstoffen

Die katalytische asymmetrische Diaminierung von konjugierten Dienen und Trienen^[54] nutzt die Reaktivität eines *N,N'*-disubstituierten Harnstoffs. 2005 haben Lloyd-Jones, Booker-Milburn und Bar die erste Palladium-katalysierte intermolekulare 1,2-Diaminierung des Diens **32** beschrieben (Schema 10),^[54a] die mit guten bis sehr guten Ausbeuten sowie mehr als 95 % Regioselektivität für die Diaminierung an dem am wenigsten substituierten Alkenterminus (**33** gegenüber **34**) abläuft.

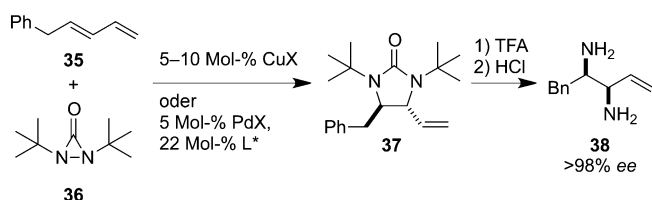
Shi et al. entwickelten eine Reaktion des Diens **35** mit Di-*tert*-butyldiaziridinon (**36**) als Stickstoffquelle und verschiedenen Katalysatoren, die das Produkt **37** in guten Ausbeuten und mit hoher Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität liefert (Schema 11).^[54b–f] Diese Produkte können nützliche Zwischenstufen für die Synthese verschiedener optisch aktiver Verbindungen sein, darunter das Diamin **38** oder 2,3-Diaminosäuren.

4.3. Elektrophilie von Aryl- und Vinylharnstoffen

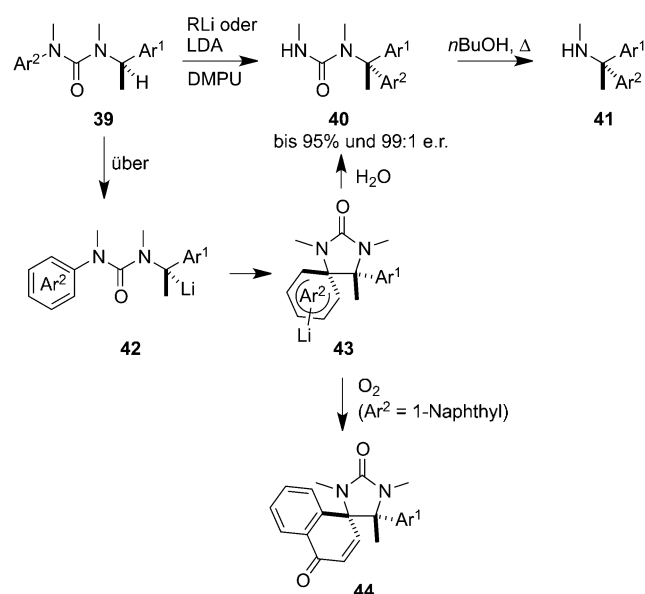
Die Deprotonierung der *N*-Benzyl-*N'*-arylharnstoffe **39** in der Benzylposition (Schema 12) begünstigt eine unerwartete Wanderung von Ar² vom Stickstoff- zum Kohlenstoffatom und führt somit zur Bildung der umgelagerten Diarylmethylharnstoffe **40**.^[55] Diese Reaktion, die Ähnlichkeiten zur Truce-Smiles-Umlagerung aufweist, blieb unerschlossen, bis sie 2007 von Clayden et al. wiederentdeckt wurde, die zeigen konnten, dass die Verwendung von enantiomerenreinem Startmaterial **39** unter vollständigem Konfigurationserhalt zum umgelagerten Harnstoff **40** führt.^[56] Nach Spaltung des Harnstoffes können die enantiomerenreinen Amine **41** mit einem tertiärem Kohlenstoffatom als Substituenten erhalten werden, die sonst unzugänglich sind.^[57] Die Reaktion ist erstaunlich allgemeingültig – sie verläuft über eine nucleophile aromatische Substitution des Benzyllithiums an Ar², wobei



Schema 10. Palladium(II)-katalysierte Diaminierung von Isopren mit *N,N'*-Dialkylharnstoffen. DME = Dimethylether.



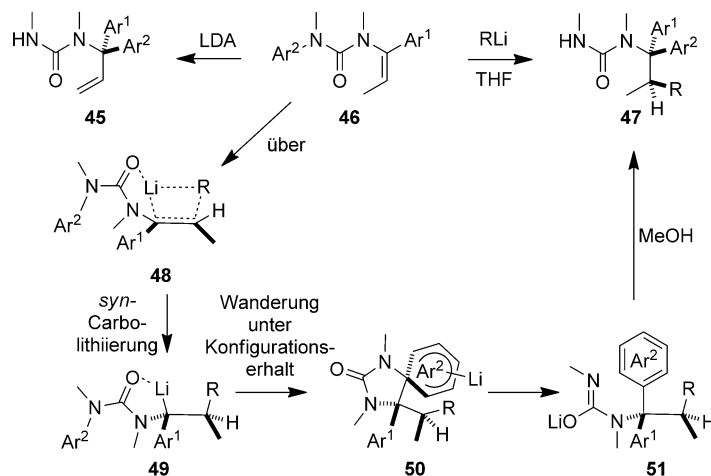
Schema 11. Katalytische asymmetrische Diaminierung des konjugierten Diens **35**. Bn = Benzyl, TFA = Trifluoressigsäure.



Schema 12. Arylwanderung von N zu C in lithiierten *N*-Benzyl-*N'*-Arylharnstoffen.

Ar^2 elektronenarm oder -reich sein kann; sogar 3,4-Dimethoxy-substituierte Ringe wandern erfolgreich. Die Stereospezifität der Reaktion ist vermutlich eine Konsequenz der Konfigurationsstabilität der intermediären, dipolstabilisierten Organolithiumverbindung **42**.^[58] Im Fall einer Naphthylringwanderung erhält man unter oxidativen Bedingungen den desaromatisierten Spirocyclus **44** – ein Beleg dafür, dass die Umlagerung über die desaromatisierte Zwischenstufe **43** verläuft (Schema 12). Röntgenkristallographie bestätigte die absolute Konfiguration von **43** und belegte, dass die Umlagerung unter Konfigurationserhalt statt -umkehr abläuft.

Die Umlagerung von lithiierten *N*-Allyl- und *N*-Vinylharnstoffen (**46**) gelingt ebenfalls (Schema 13).^[59] Die enantiomerenangereicherten Umlagerungsprodukte **45** können durch Austausch von LDA gegen ein chirales Lithiumamid erhalten werden, das stereoselektiv eine Allyllithiumverbindung bildet, zu der der Ar^2 -Ring wandert. Die Verwendung von Alkylolithiumbasen anstelle von LDA hat statt Deprotonierung die stereospezifische Carbolithiierung des Vinylharnstoffs **46** zur Folge.^[60] Die Addition an das Alken (siehe **48** und **49**) verläuft stereospezifisch und regioselektiv, wobei das normalerweise nucleophile β -Kohlenstoffatom des *N*-Carbamoyl-Enamins als elektrophiles Zentrum agiert. Der Carbolithiierung folgt eine stereospezifische Umlagerung des resultierenden Benzylolithiums, wobei die Reaktionssequenz zwei nucleophile Angriffe einer Organolithiumverbindung an ein elektronenreiches π -System umfasst (siehe **50** und **51**). Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion über eine Umpolung/Carbolithiierung von **48** erfolgt (Schema 13), die das substituierte Benzylolithium **49** ergibt, das auf der Zeitskala der Reaktion konfigurationsstabil ist. Im Allgemeinen erfährt



Schema 13. Arylwanderung von N zu C (links) und Carbolithiierung/Umlagerung (rechts) von Vinylharnstoffen **46**. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

das Benzylolithium **49** durch Angriff an das Organolithiumzentrum am *N*-Arylring Ar² (**50**) eine N→C-Arylwanderung unter Konfigurationserhalt, wodurch Ar² zur α-Position des Stickstoffatoms transferiert wird, was zum Lithioharnstoff **51** und somit nach Protonierung zu **47** führt.

Viele dieser neuen Umlagerungen nutzen die funktionelle Gruppe des Vinylharnstoffs – eine Klasse von acylierten Enaminen,^[61] die bisher nur wenig genutzt wurde. Die Vinylharnstoffe können aus den entsprechenden Iminen oder durch Umlagerung der isomeren Allylharnstoffe hergestellt werden.^[59a] Sowohl *N*-Vinyl- als auch *N*-Arylharnstoffe zeigen einen normalen elektrophilen Charakter gegenüber Organolithiumreagentien, eine Eigenschaft, die der Kombination der elektronenreichen Lithium-koordinierenden C=O-Gruppe und den einzigartigen Eigenschaften des elektronenarmen Harnstoff-Stickstoffatoms am reaktiven π-System zugeschrieben werden kann.

5. Zusammenfassung

Die Struktureigenschaften von Amiden werden in biologischen Prozessen seit Milliarden von Jahren genutzt; Carbamate sind seit 100 Jahren äußerst nützliche Schutzgruppen. Aber erst seit Beginn dieses Jahrhunderts sind die vielseitigen Struktureigenschaften der Harnstoffe ins Blickfeld geraten. Die Reaktionen, die in diesem Kurzaufsatz beschrieben wurden, heben einige der Eigenschaften hervor, die nach bald zwei Jahrhunderten Harnstoffe zurück ins Zentrum der Synthesechemie gebracht haben. Diese klassische funktionelle Gruppe erfährt damit eine aufregende Neuentdeckung.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung (Stipendium für N.V.).

Eingegangen am 13. Juni 2011

Online veröffentlicht am 15. November 2011

Übersetzt von Dr. Juliane Keilitz, Toronto

- [1] a) F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 88, 253–256; b) A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publications, **1985**.
- [2] Zum Beispiel: UHP als Oxidationsmittel: a) R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. T. Patel, R. V. Jasra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 433–437; b) E. D. P. Carreiro, A. J. Burke, M. J. M. Curto, A. J. R. Teixeira, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 217, 69–72; c) M. K. Tse, H. Jiao, G. Anilkumar, B. Bitterlich, F. G. Gelalcha, M. Beller, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4419–4433; d) E. P. Carreiro, G. Yong-En, A. J. Burke, *J. Mol. Catal. A* **2005**, 235, 285–292.
- [3] Zum Beispiel: DMPU als Ersatz für Hexamethylphosphoramid (HMPA): a) T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385–391; b) E. Juaristi, P. Murer, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1243–1246; c) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), Helvetica Chimica Acta, Basel, **1995**, S. 1; d) A. K. Beck, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2123.
- [4] a) M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896–5897; b) M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415–8426.
- [5] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259–3261.
- [6] D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647–6650.
- [7] Ausgewählte Aufsätze über Harnstoff-Organokatalyse: a) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499–2510; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427; c) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306; d) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296.
- [8] J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 197–200.
- [9] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867–870.
- [10] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, 4, 217–220; b) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407–414.
- [11] J. L. López, E. M. Pérez, P. M. Viruela, R. Viruela, E. Ortí, N. Martín, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4524–4527. Siehe auch: S. Dawn, M. B. Dewal, D. Sobransingh, M. C. Paderes, A. C. Wibowo, M. D. Smith, J. A. Krause, P. J. Pellechia, L. S. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7025–7032.
- [12] a) F. Lortie, S. Boileau, L. Bouteiller, C. Chassenieux, B. Demé, G. Ducouret, M. Jalabert, F. Laupretre, P. Terech, *Langmuir* **2002**, 18, 7218–7222; b) S. Boileau, L. Bouteiller, F. Laupretre, F. Lortie, *New J. Chem.* **2000**, 24, 845–848; c) E. Obert, M. Bellot, L. Bouteiller, F. Andrioletti, C. Lehen-Ferrenbach, F. Bou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15601–15605; d) V. Simic, L. Bouteiller, M. Jalabert, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13148–13154; e) T. Shikata, T. Nishida, B. Isare, M. Linares, R. Lazzaroni, L. Bouteiller, *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 8459–8465; f) J. J. van Gorp, J. A. J. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14759–14769; g) L. S. Shimizu, M. D. Smith, A. D. Hughes, K. D. Shimizu, *Chem. Commun.* **2001**, 1592–1593; h) Y. Liu, Y. Li, L. Jiang, H. Gan, H. Liu, Y. Li, J. Zhuang, F. Lu, D. Zhu, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9049–9054.
- [13] a) K. Hanabusa, K. Shimura, K. Hirose, M. Kimura, H. Shirai, *Chem. Lett.* **1996**, 885–886; b) M. de Loos, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 633–636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 613–616; c) J. van Esch, F. Schonbeek, M. de Loos, H. Kooijman, A. L. Spek, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 937–950; d) J. van Esch, S. de Feyter, R. M. Kellogg, F. de Schryver, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1238–1243; e) M. de Loos, J. Van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7285–7301; f) M. de Loos, A. Friggeri, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1631–1639; g) L. A. Estroff, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3589–3592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3447–3450; h) G. Wang, A. D. Hamilton, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1954–1961; i) K. Yabuuchi, E. Marfo-Owusu, T. Kato, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3464–3469; j) M. Piepenbrock, G. O. Lloyd, N. Clarke, J. W. Steed, *Chem. Commun.* **2008**, 2644–2646; k) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, A. Gomez-Carretero, J. L. Jimenez, M. Lozano, A. L. Ortiz, J. C. Palacios, A. Pinazo, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5656–5669; l) C. Baddeley, Z. Yan, G. King, P. M. Woodward, J. D. Badjic, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7270–7278.
- [14] a) J. J. van Gorp, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2004**, 60–61; b) A. M. Zhang, Y. H. Han, K. Yamato, X. C. Zeng, B. Gong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 803–806; c) J. M. Rodriguez, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8768–8771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8614–8617; d) P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10475–10488; e) H. L. Ricks, L. S. Shimizu, M. D. Smith, U. H. F. Bunz, K. D. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3229–3232.
- [15] R. Custelcean, *Chem. Commun.* **2008**, 295–307.
- [16] Zum Beispiel: a) M. M. L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, R. L. J. van der Bruggen, J. M. J. Paulusse, W. P. J. Appel, M. M. J. Smulders, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.*

- 2010, 16, 1601–1612; b) B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, R. M. Versteegen, J. A. J. van der Rijt, E. W. Meijer, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 874–878; c) F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6761–6769; d) R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601–1604.
- [17] Zum Beispiel: C. Caltagirone, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 520–563.
- [18] S. Hussain, P. R. Brotherhood, L. W. Judd, A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1614–1617.
- [19] G. Lepore, S. Migdal, D. E. Blagdon, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2590–2594.
- [20] A. Tanatani, H. Kagechika, I. Azumaya, R. Fukutomi, Y. Ito, K. Yamaguchi, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4425–4428.
- [21] J. Clayden, L. Lemiègre, M. Helliwell, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2302–2308.
- [22] J. Clayden, L. Lemiègre, G. A. Morris, M. Pickworth, T. J. Snape, L. H. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15193–15202.
- [23] J. Clayden, M. Pickworth, L. H. Jones, *Chem. Commun.* **2009**, 547–549.
- [24] a) T. Adler, J. Bonjoch, J. Clayden, M. Font-Bardía, M. Pickworth, X. Solans, D. Solé, L. Vallverdú, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3173–3183; b) J. Clayden, L. Lemiègre, M. Pickworth, L. Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2908–2913.
- [25] J. Clayden, H. Turner, M. Helliwell, E. Moir, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4415–4423.
- [26] J. Clayden, U. Hennecke, M. A. Vincent, I. H. Hillier, M. Helliwell, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 15056–15064.
- [27] R. M. Brady, Y. Khakham, G. Lessene, J. B. Baell, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 656–658.
- [28] A. Violette, M. C. Averlant-Petit, V. Semetey, C. Hemmerlin, R. Casimir, R. Graff, M. Marraud, J.-P. Briand, D. Rognan, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2156–2164.
- [29] L. Fischer, P. Claudon, N. Pendem, E. Miclet, C. Didierjean, E. Ennifar, G. Guichard, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1085–1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1067–1070.
- [30] A. D. Bautista, C. J. Craig, E. A. Harker, A. Schepartz, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 685–692.
- [31] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339, 1–37.
- [32] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367–7368.
- [33] a) J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 540–541; b) A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8094–8100; c) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4922–4949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844–4870.
- [34] Y. J. Jeon, S.-Y. Kim, Y. H. Ko, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2122–2125.
- [35] S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. Pal, A. C. Bhasikuttan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1395–1401.
- [36] S. Campioni, B. Mannini, M. Zampagni, A. Pensalfini, C. Parrini, E. Evangelisti, A. Relini, M. Stefani, C. M. Dobson, C. Cecchi, F. Chiti, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, 6, 140–147.
- [37] Zum Beispiel: a) T. J. Korn, M. A. Schade, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 725–728; b) E. Erdik, Ö. Ö. Pekel, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 338–342.
- [38] a) D. J. Cram, I. B. Dicker, M. Lauer, C. B. Knobler, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7150–7167; b) K. Smith, G. A. El-Hiti, A. P. Shukla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2305–2313; c) J. P. Meigh, M. Álvarez, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2012–2021; d) K. Smith, G. A. El-Hiti, A. C. Hawes, *Synlett* **1999**, 945–947; e) J. E. P. Resek, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 405–406; f) K. Smith, G. A. El-Hiti, A. S. Hegazy, *Synthesis* **2010**, 1371–1380; g) K. Smith, G. A. El-Hiti, A. S. Hegazy, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2790–2792.
- [39] C. E. Houlden, M. Hutchby, C. D. Bailey, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1862–1865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1830–1833.
- [40] C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066–10067.
- [41] J. Clayden in *Chemistry of Organolithium Compounds Vol. 1* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**, S. 495.
- [42] Siehe allerdings Lit. [36].
- [43] C. E. Houlden, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3090–3092.
- [44] J. Clayden, H. Turner, M. Pickworth, T. Adler, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3147–3150.
- [45] J. Clayden, J. Dufour, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6945–6946.
- [46] Siehe Lit. [38b].
- [47] K. Smith, G. A. El-Hiti, A. S. Hegazy, A. Fekri, B. M. Kariuki, *ARKIVOC* **2009**, 14, 266–300.
- [48] Siehe Lit. [38g].
- [49] K. Smith, G. A. El-Hiti, A. S. Hegazy, *Synthesis* **2010**, 8, 1371–1380.
- [50] K. Smith, G. A. El-Hiti, A. C. Hawes, *Synthesis* **2003**, 13, 2047–2052.
- [51] K. Smith, G. A. El-Hiti, A. C. Hawes, *Synlett* **1999**, 945–947.
- [52] J. Clayden, U. Hennecke, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3567–3570.
- [53] M. Hutchby, C. Houlden, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8877–8880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8721–8724.
- [54] a) G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7308–7309; b) H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 762–763; c) H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11688–11689; d) H. Du, W. Yuan, B. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7496–7497; e) L. Xu, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 749–751; f) B. Zhao, X. Peng, S. Cui, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11009–11011.
- [55] W. Dannecker, M. Fariborz, *Z. Naturforsch. B* **1974**, 29, 578.
- [56] J. Clayden, J. Dufour, D. M. Grainger, M. Helliwell, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7488–7489.
- [57] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, D. J. Tetlow, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4624–4639.
- [58] N. C. Faibish, Y. S. Park, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11561–11570.
- [59] a) J. Lefranc, D. J. Tetlow, M. Donnard, A. Minassi, E. Gálvez, J. Clayden, *Org. Lett.* **2011**, 13, 296–299; b) D. J. Tetlow, U. Hennecke, J. Raftery, M. J. Waring, D. S. Clarke, J. Clayden, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5442–5445.
- [60] J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, A. Minassi, D. J. Tetlow, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6624–6625.
- [61] D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3455–3460.