

Auch für Sonderfälle (Erhaltung der Oxogruppe, Verbindungen, wie Cyclohexanon, Tetralon u.a.) ergeben sich neue Interpretationsmöglichkeiten, auf die hier aus Platzmangel nicht eingegangen werden kann.

4. Ausblick

Die vielfältigen Reaktionen, die bei der Willgerodt-Kindler-Reaktion ablaufen können – insbesondere, wenn man im weiteren Sinne auch die verschiedenen Verbindungsklassen in die Betrachtung einbezieht, die bisher schon mit S und Amin umgesetzt wurden – machen es unmöglich, mit einem einzigen Reaktionsverlauf alle Erscheinungen zu erklären. Möglicherweise ist das

Thioketon aber auch dann zentrales Zwischenglied. Wir haben Anhaltspunkte dafür, daß die Willgerodt-Kindler-Reaktion auch mit anderen Ausgangsmaterialien als Ketonen, z. B. in Gegenwart geeigneter Lösungsmittel, bei erheblich niedrigerer Temperatur als bisher üblich ausgeführt werden kann. Dies eröffnet die Aussicht, die Kenntnis der Willgerodt-Kindler-Reaktion durch neue Gesichtspunkte zu bereichern, und bietet gute Voraussetzungen, die Vielfalt der Reaktionen und Nebenreaktionen einzuschränken.

Unsere Arbeiten wurden durch das Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen und das Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung unterstützt, wofür wir unserem Dank zum Ausdruck bringen.

Eingegangen am 9. September 1963 [A 336]

Tetramethylharnstoff als Lösungsmittel und Reaktionspartner [1]

von Prof. Dr. A. LÜTTRINGHAUS UND DR. H.-W. DIRKSEN
CHEMISCHES LABORATORIUM DER UNIVERSITÄT FREIBURG/BRSG.

Herrn Professor Karl Ziegler zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet

Tetramethylharnstoff besitzt ein gutes Lösungsvermögen für organische Substanzen, ein auffallend hohes für aromatische Verbindungen. Tetramethylharnstoff eignet sich als Medium für basenkatalysierte Isomerisierungen, für Alkylierungen, Acylierungen und andere Kondensationsreaktionen. Gegen Grignard-Verbindungen inert, ist er ein vorteilhaftes Solvens für deren Umsetzungen mit in Äthern wenig löslichen Komponenten. Einige Möglichkeiten zu technisch durchführbaren Synthesen des Tetramethylharnstoffs werden diskutiert.

Einleitung

Bei der Bedeutung, die Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon in den letzten Jahren erlangt haben, überrascht es, daß der ihnen – zumal den letztgenannten Amiden – nahe verwandte *Tetramethylharnstoff* (abgekürzt *Temur* [2]) bisher so wenig beachtet wurde. Er ist nur ganz vereinzelt in der Literatur als Lösungsmittel erwähnt, so für Acetylen [3,4] und Poly-

[1] Zur Struktur der Lösungen IV. – III. Mitteilung: A. Lüttringhaus u. Dagmar Berrer, Tetrahedron Letters No. 10, 10 (1959).

[2] Wir schlagen für „Tetramethylharnstoff“ diese Abkürzung vor. Sie ist aus dem griechisch-lateinischen Sonanzhybrid „TEtra-MethylURea“ gebildet worden. Wir halten derartig mnemotechnisch ausgerichtete Abkürzungen für vorteilhafter als die beinahe kriminellen aus dem Anfangsbuchstaben, etwa TMH. Zudem spricht sich TMH dreisilbig, „Temur“ zweisilbig. – DMS bedeutet z. B. je nach Wahl „Dimethylsulfoxid“ oder „Dokumentation der Molekül-Spektroskopie“ (in „DMS-Kartei“).

[3] DRP. 748 245 (1937), DuPont de Nemours, Erf.: N. D. Scott u. C. R. Harris.

[4] P. Hölemann u. R. Hasselmann, Forsch.-Ber. Wirtsch.- u. Verkehrsminist. Nordrhein-Westfalen, No. 109, 27 (1954).

acrylnitril [5]. Zaugg und Mitarbeiter [6] haben Tetramethylharnstoff gelegentlich ihrer Studien über den beschleunigenden Einfluß von Dimethylformamid und ähnlichen Amiden auf Alkylierungen vergleichend mit untersucht. Wir stießen auf den Tetramethylharnstoff bei systematischen Studien über Dipolmomente [7] und Infrarotspektren [8] von Carbonyl- und entsprechenden Thiocarbonyl-Verbindungen, bei Untersuchungen, die später von Günthard, Béguin und Gäumann [9, 14] vertieft wurden. Kohlrausch und Pongratz [10] haben das Raman-Spektrum des Tetramethylharnstoffs untersucht.

[5] US.-Pat. 2 683 128 (1954), Koppers, Erf.: G. F. d'Alelio.

[6] H. E. Zaugg, B. W. Horrom u. S. Borgwardt, J. Amer. chem. Soc. 82, 2895 (1960).

[7] A. Lüttringhaus u. J. Grohmann, Z. Naturforsch. 10b, 365 (1955).

[8] R. Mecke, Rei. Mecke u. A. Lüttringhaus, Z. Naturforsch. 10b, 367 (1955).

[9] C. Béguin u. Hs. H. Günthard, Helv. chim. Acta 42, 2262 (1959).

[10] K. W. Kohlrausch u. A. Pongratz, Mh. Chem. 70, 226 (1937).

Ziel unserer sondierenden Untersuchungen [11, 12] war, das Lösungsvermögen des Tetramethylharnstoffs für anorganische, organische und makromolekulare Verbindungen und darüberhinaus seine Eignung als Medium für Alkylierungen, Acylierungen und andere Verknüpfungsreaktionen, darunter auch metallorganische, kennzulernen. Um Tetramethylharnstoff chemisch näher zu charakterisieren, wurden auch einige Umsetzungen mit ihm als Reaktionspartner durchgeführt. Schließlich waren wir bestrebt, technisch brauchbare Darstellungen auszuarbeiten, denn der Hauptzweck dieses Artikels ist, die Fachgenossen zur Beachtung dieses Lösungsmittels anzuregen; dies ist nur sinnvoll, wenn sich gleichzeitig ein Hersteller für Tetramethylharnstoff in technischem Maßstab findet.

Von den physikalischen Eigenschaften haben wir die noch nicht bekannten an Hand eigener Messungen ergänzt. Sie seien zuerst besprochen.

I. Physikalische Eigenschaften

Tetramethylharnstoff ist einer der wenigen bei Zimmertemperatur flüssigen Harnstoffe, was zweifellos auf dem Fehlen der bei Amiden mit Wasserstoff am Amid-Stickstoff so starken H-Brücken-Assoziation beruht. Tetramethylharnstoff reagiert jedoch nur als Wasserstoffbrücken-*Acceptor*. Der Siedepunkt ($K_p = 176,5 \text{ }^\circ\text{C}/760 \text{ Torr}$) [13], im Vergleich zu dem des isosteren Diisopropylketons ($K_p = 125 \text{ }^\circ\text{C}/760 \text{ Torr}$), deutet jedoch auf starke Dipol-Assoziation hin, trotz der durch die vier Methylgruppen zu erwartenden Behinderung. Dem entspricht das relativ hohe Dipolmoment, das von gleicher Größenordnung ist wie das der zum Vergleich herangezogenen Amide der Ameisen- und Essigsäure (Tabelle 1).

Tabelle 1. Siedepunkte, Dielektrizitätskonstanten und elektrische Dipolmomente von Amiden der Ameisensäure und Essigsäure und dem Kohlensäure-bis-dimethylamid = Tetramethylharnstoff.

	Mol.-Gew.	$K_p \text{ [}^\circ\text{C}/760 \text{ Torr]}$	DK	$\mu \text{ [Debye]}$
Formamid	45	210 (Zers.)	109	3,37
Acetamid	59	221	74	3,6
N-Methylformamid	59	185	182	
N-Methylacetamid	73	206	183	
N-Dimethylformamid	73	153	36,7	3,8
N-Dimethylacetamid	87	165,5	37,8	3,8
Tetramethylharnstoff	116	176,5	23,06	3,28–3,66

Wir hatten das Dipolmoment des Tetramethylharnstoffs in Benzol zu $\mu = 3,37$ Debye gefunden [7]; neuere Messungen [14] ergaben je nach Lösungsmittel $\mu = 3,28$ bis 3,66 D – ein hoher Wert für die trigonale Struktur, in welcher, wegen der das Moment vergroßernden Amid-Mesomerie (1), die drei elektronegativen Heteroatome zweifellos recht symmetrisch, d. h. mit nicht großer Abweichung von 120° , um das positivere Kohlenstoffatom angeordnet sind. Wie bei den anderen N-Dimethyl-

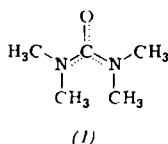
[11] H.-W. Dirksen, Diplomarbeit, Universität Freiburg, 1959.

[12] H.-W. Dirksen, Dissertation, Universität Freiburg, 1961.

[13] W. Mischler u. C. Escherich, Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 1164 (1879).

[14] C. Béguin u. T. Gäumann, Helv. chim. Acta 41, 1971 (1958).

amiden ist die Dielektrizitätskonstante gegenüber den N-unsubstituierten, und besonders den N-Monomethylamiden, stark erniedrigt, eben wegen Fehlens der Eigenassoziation über H-Brücken. Der Meinung von Béguin



[9, 14] und Zaugg [6], daß die für maximale Mesomerie erforderliche Koplanarität der Gesamt molekel, d. h. also auch der vier Methylgruppen, behindert sei, können wir nur bedingt beipflichten. Aus Stuart-Briegleb-Kalotten ist das Modell (Abb. 1) spannungsfrei aufzu-

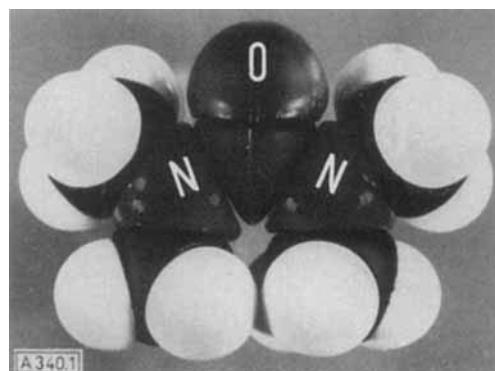


Abb. 1. Modell des Tetramethylharnstoffs in Stuart-Briegleb-Kalotten.

bauen, wenn auch mit leicht behinderter Drehbarkeit der beiden unteren Methylgruppen. Man bedenke zudem, daß einige experimentelle Daten darauf deuten, daß der H-Wirkungsbereich in diesen Kalotten um etwa 5 % [17] bis 10 % [18] zu hoch angenommen ist.

Tabelle 2. Physikalische Konstanten des Tetramethylharnstoffs.

	eigene Messungen [11, 12]	andere Autoren
$K_p \text{ [}^\circ\text{C]}$		176,5 [13]
760 Torr		
740 Torr	174,5	
12 Torr	63–64	
$F_p \text{ [}^\circ\text{C]}$	–1,2	
Flammpkt. [°C]	~75	
Dichte 20 °C/4 °C	0,9687	
15 °C/4 °C		0,972 [15]
n_D^{23}	1,4496	
n_D^{25}		1,4493 [6]
DK	23,1	23,06 [16]
$\mu \text{ [Debye]}$	3,37 [7]	3,28–3,66 [14]
UV-Absorpt. $\lambda_{\text{max}} \text{ [m}\mu\text{]}$	217,5	
ϵ_{max}	1940	
IR-Absorpt. $\nu(\text{C=O}) \text{ [cm}^{-1}\text{]}$	1640 [8]	1639,7–1668 [9]
Basizität: pK_B	12	1639 [20]
spez. Leitf. $[\Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}]$	~0,6·10 ^{–7}	11,8–12 [39]
Verbr. Wärme [cal/g]		
Verbr. Enthalp. [kcal/Mol]	–819,3	–7046 [19]
Bildungsenthalp. [kcal/Mol]	–60,8	

[15] A. P. N. Franchimont, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 3, 226 (1884).

[16] T. Gäumann, Helv. chim. Acta 41, 1956 (1958).

[17] A. Lüttringhaus u. G. Eyring, Liebigs Ann. Chem. 604, 111 (1957).

[18] W. Theilacker, Z. Naturforsch. 3b, 233 (1948).

[19] Bestimmt im Analytischen Laboratorium der Fa. E. Merck AG, Darmstadt.

[20] H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957).

Aus den kalorischen Daten (Tabelle 2) errechnet sich für Tetramethylharnstoff eine Resonanzenergie von etwa 45 kcal/Mol [12] (der höchste für den einfachen Harnstoff angegebene Wert beträgt 41 kcal/Mol [21]); indessen ist die Genauigkeit unseres Wertes nicht allzu hoch anzusehen, da die Bildungswärme für die C=O-Bindung von den Ketonen übernommen ist, wobei etwaige Fehler in die gleiche Richtung fallen.

Bemerkenswert ist die beträchtliche Abhängigkeit des Dipolmoments vom Lösungsmittel [14] (Tabelle 3); ebenso auffallend ist die etwa gleichsinnige Verschiebung der C=O-Frequenz im IR-Spektrum [9] (Tabelle 4). Die

Tabelle 3. Elektrisches Dipolmoment des Tetramethylharnstoffs in verschiedenen Lösungsmitteln, in Abhängigkeit von deren Dielektrizitätskonstante [14].

Lösungsmittel	DK	μ [Debye]
Hexan	1,901	3,47
Heptan	1,917	3,43
Cyclohexan	2,014	3,40
trans-Decalin	2,137	3,34
Dioxan	2,229	3,49
Tetrachlorkohlenstoff	2,238	3,66
Benzol	2,278	3,47
m-Xylol	2,354	3,29
Toluol	2,371	3,34
Cumol	2,375	3,28

Tabelle 4. Abhängigkeit der C=O-Schwingung des Tetramethylharnstoffs vom Lösungsmittel, nach Béguin und Günthard [9].

Lösungsmittel	$v_{C=O}$ [cm ⁻¹]
Heptan	1668,0
Cyclohexan	1666,7
Dioxan	1650,9
Tetrachlorkohlenstoff	1651,7
p-Xylol	1656,9
Benzol	1651,8
Chlorbenzol	1649,1
Methylenchlorid	1639,7
Nitrobenzol	1648,5 [12]
Acetonitril	1643,3

Autoren finden hier die Kirkwood-Magat-Bauersche Theorie nur sehr grob erfüllt und halten den direkten Einfluß unmittelbar benachbarter Lösungsmittelmoleküle auf die Tetramethylharnstoff-Molekel und ihre Konformation für wesentlicher als den dielektrischen; daß derartige Solvens-Effekte Konstellationen drastisch beeinflussen können, ist bei längerkettigen Paraffinen nachgewiesen worden [22, 23].

Besonders groß sind die Unterschiede der IR-Spektren des Tetramethylharnstoffs in gelöster, flüssiger und kristalliner Form [9] (siehe Tabellen 2 und 4), deuten jedoch nicht auf prinzipielle Konstellationsunterschiede in den verschiedenen Phasen [9] hin. Im Kristall zeigen sich hohe intermolekulare Kräfte, die zu starker Kopplung der inneren Normalschwingungen führen; die daraus resultierende mechanische Anharmonizität verbreitert und moduliert die Bandenkonturen erheblich. Günthard, Gämman und Béguin [9, 14] fanden unter den

[21] L. F. u. M. Fieser: Lehrbuch d. Organischen Chemie. 3. Aufl., Verlag Chemie Weinheim, 1957, S. 1202.

[22] A. Lüttringhaus u. I. Sichert-Modrow, Makromolekulare Chem. 18/19, 511 (1956); vgl. auch G. Salomon, Helv. chim. Acta 19, 743 (1936); A. Lüttringhaus, Naturwissenschaften 30, 40 (1939).

[23] R. Worthmann u. A. Lüttringhaus, Makromolekulare Chem. 18/19, 522 (1956).

von ihnen untersuchten Harnstoffen ohne H-Brücken diese Erscheinungen nur beim Tetramethylharnstoff.

Im Diagramm der C=O-Frequenz, aufgetragen gegen die Funktion „y“ der Kirkwood-Magat-Bauerschen Theorie, kommt eine gewisse Sonderstellung der in Tetramethylharnstoff gelösten Aromaten zum Ausdruck [12]; offenbar besteht ein Zusammenhang mit dem auffallend hohen Lösungsvermögen des Tetramethylharnstoffs für Aromaten (vgl. unten). Die gegenseitige Beeinflussung durch beträchtliche Elektronendelokalisierung an beiden Partnern geht offenbar nicht bis zur ausgesprochenen Ladungsübertragung. Immerhin zeigen schon die UV-Spektren einfacher aromatischer Kohlenwasserstoffe in Tetramethylharnstoff gegenüber Cyclohexan bathochrome Verschiebungen der Maxima von etwa 3 m μ [12] (Abb. 2) sowohl bei dem leicht löslichen Phenanthren wie bei dem ausnahmsweise wenig löslichen Anthracen.

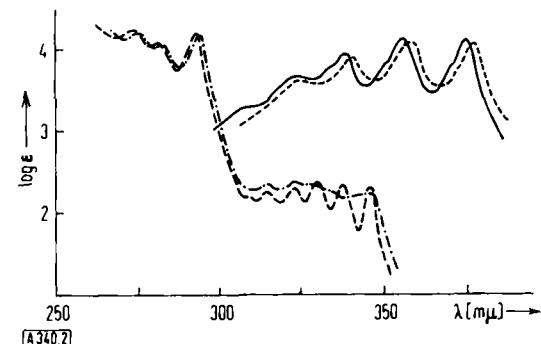


Abb. 2. Lösungsmitteneinfluß auf die UV-Absorptionsspektren des Anthracens und Phenanthrens.
 Anthracen in Cyclohexan —
 Anthracen in Tetramethylharnstoff - - -
 Phenanthren in Cyclohexan — — —
 Phenanthren in Tetramethylharnstoff - - - - -.

Analoge langwellige Verschiebungen betragen bei Nitrobenzol 11 m μ , bei Trinitrotoluol 35 m μ , bei Pikrinsäure 29 m μ und bei 4-Nitrophenol 20 m μ . Die Basizität des Tetramethylharnstoffs (vgl. unten) reicht nicht aus, um durch Proton-Übernahme beispielsweise das p-Nitrophenolat-Ion zu bilden. Tetramethylharnstoff hat für einen Harnstoff ein recht hohes Absorptionsmaximum ($\epsilon = 1940$, bei $\lambda = 217,5$ m μ ; $\pi-\pi^*$ -Übergang) und eine recht breite Bande (Beteiligung eines $n-\pi^*$ -Übergangs) (Abb. 3). UV-Messungen in Tetramethylharnstoff werden also bei Wellenlängen < 260 m μ ungenau. Die spezifische Leitfähigkeit des Tetramethylharnstoffs ist – wie für ein aprotisches Lösungsmittel zu erwarten – sehr gering (Tabelle 2). Wir bestimmten die Dichten von

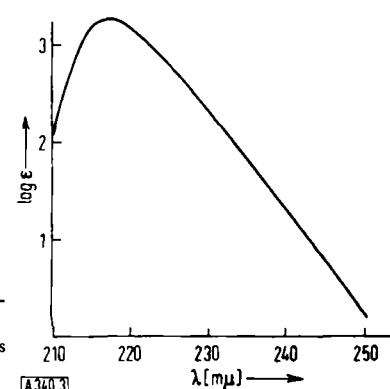


Abb. 3. UV-Absorptionsspektrum des Tetramethylharnstoffs in Cyclohexan.

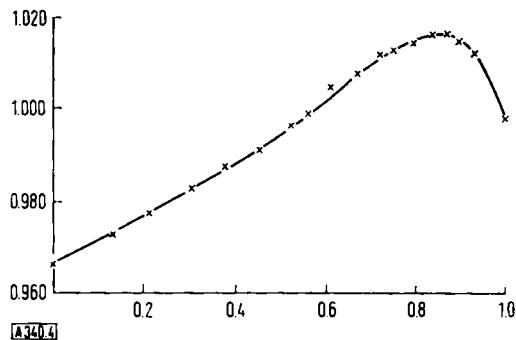


Abb. 4. Dichte von Tetramethylharnstoff-Wasser-Gemischen bei 20 °C. Ordinate: Dichte ρ [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]. Abszisse: Molenbruch des Wassers $x_{\text{H}_2\text{O}}$.

Tetramethylharnstoff/Wasser-Gemischen fanden ein Maximum bei 86 Molprozent Wasser ($d_{20} = 1,0170$). Das entspricht genau einem Molverhältnis Wasser: Tetramethylharnstoff = 6:1 (Abb. 4), womit offensichtlich die optimale Hydratationszahl des Tetramethylharnstoffs angezeigt ist.

II. Lösungsvermögen

Tetramethylharnstoff ist nicht nur mit Wasser, sondern mit allen üblichen organischen Lösungsmitteln bis zum Petroläther in allen Verhältnissen mischbar, ähnlich wie Pyridin. Es sei an dieser Stelle auf die anderen, ebenfalls flüssigen, niederen Tetraalkylharnstoffe hingewiesen: N,N-Dimethyl-N',N'-diäthylharnstoff ist mit Wasser bei 20 °C ebenfalls noch völlig mischbar; vom Methyltriäthylharnstoff löst sich bei 20 °C 1 g in 10 ml Wasser, vom Tetraäthylharnstoff ($K_p = 94$ bis 95 °C/12 Torr) bei 20 °C 1 g in etwa 25 ml Wasser [24].

1. Für anorganische Verbindungen

Da Tetramethylharnstoff, verglichen mit anderen einfachen Carbonsäureamiden (Tabelle 1), bei etwa gleichem Dipolmoment eine wesentlich geringere Dielektrizitätskonstante hat – das Zusammenspiel beider Größen ist für die Ionen-Solvatisierung verantwortlich – ist verständlich, daß seine Lösefähigkeit für Salze mit sehr ausgeprägtem Ionencharakter nicht groß ist und etwa der Wirksamkeit des Acetons gleicht. So sind die Chloride der Alkali- und Erdalkalimetalle schlecht, die Bromide mäßig, die Jodide gut löslich. Das Sulfation bedingt, wie allgemein, schlechte Löslichkeit, während viele *Nitrate* auffallend gut löslich sind, was dafür spricht, daß auch die Anionen-Solvatisierung das Lösungsvermögen mitbestimmt. Enttäuschend ist die geringe Löslichkeit der Alkalicyanide, -cyanate, -thiosulfate und überraschenderweise auch -acetate, während zahlreiche Salze der Übergangsmetalle gut löslich sind (Tabelle 5). Wie weit die Bildung von Solvatkomplexen einen Einfluß auf die Löslichkeit anorganischer Verbindungen in Tetramethylharnstoff hat, bleibt noch zu untersuchen. Da solche Solvatkomplexe beim Dimethylformamid [25]

[24] J. A. Åschlimann in: *Barelli-Festschrift*, Basel 1936, S. 252; *Chem. Zbl.* 1936, II, 2943.

[25] A. Maillard u. W. Rosenthal, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* 234, 2546 (1952).

Tabelle 5. Löslichkeiten anorganischer Verbindungen in Tetramethylharnstoff bei 22 °C (g pro 100 g Tetramethylharnstoff).

	[g/100 g]		[g/100 g]
NaCl	0,14 (75 °C)	NH ₄ Cl	0,72
NaBr	5,8	NH ₄ NO ₃	32
NaJ	92	CuSO ₄	0,22
NaCN	0,27	AgNO ₃	gut
NaNO ₃	3,8	CaCl ₂	2,0
Na ₂ S ₂ O ₃ ·5 H ₂ O	0,47	ZnSO ₄ ·7 H ₂ O	0,39
Na-acetat·3 H ₂ O	0,26	Cd(NO ₃) ₂ ·4 H ₂ O	> 60
KCl	0,15 (75 °C)	H ₃ BO ₃	12
KBr	0,11	MnCl ₂ ·4 H ₂ O	85
KJ	14,2	FeCl ₃	6,9
KCN	0,25	Co(NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O	> 60
KOCN	0,16	Ni(NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O	74
KSCN	29,4	NbCl ₅ ·2 DMF	gut
K ₂ S ₂ O ₈	0,45	(I)·HCl [•]	gut
K-acetat	0,21	(I)·HBr [•]	mäßig

[•] Bildung einer Verbindung.

und anderen Säureamiden [26] festgestellt wurden, sollte man ihre Existenz auch beim Tetramethylharnstoff erwarten. Darauf deuten auch die bei einigen Verbindungen gefundenen negativen Koeffizienten der Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit hin sowie die Farbeffekte mit Übergangsmetallsalzen.

2. Für organische Verbindungen

Die erwähnte Mischbarkeit des Tetramethylharnstoffs mit organischen Flüssigkeiten nahezu aller Stoffklassen deutet bereits auf ein gutes Lösevermögen hin. Das gute Lösevermögen einer polaren, mit Wasser unbeschränkt mischbaren Flüssigkeit für Kohlenwasserstoffe erscheint nicht überraschend, wenn man das Tetramethylharnstoff-Modell (Abb. 1) betrachtet, dessen Oberfläche überwiegend von den vier lipophilen Methylgruppen gebildet wird, die den Carbonyl-Sauerstoff zudem weitgehend abschirmen. Eine Ellipsoidform, bei zugleich polarem Charakter, kommt erfahrungsgemäß an sich schon dem Lösevermögen zugute. Das Modell läßt andererseits ersehen, daß die H-Brücken-Acceptoreigenschaft des Carbonyl-Sauerstoffs kaum beeinträchtigt wird; das erklärt wiederum die gute Löslichkeit von ein- und mehrwertigen Hydroxy-Verbindungen und Carbonsäuren (Tabelle 6).

Noch auffallender ist das durchweg ausgezeichnete Lösevermögen des Tetramethylharnstoffs für aromatische Kohlenwasserstoffe, ihre Halogen- und Nitroderivate, Phenole und aromatische Carbonsäuren usw. (Tabelle 6). Zu den wenigen Ausnahmen gehören das auch in anderen Solventien weniger lösliche Anthracen und Anthraquinon. Anthracen ist heiß sehr gut löslich und deshalb rationell aus Tetramethylharnstoff umkristallisierbar. Hervorragend sind alle Nitro- und Polynitro-Verbindungen löslich; die spektralen Verschiebungen ihrer Elektronenspektren wurden auf S. 1061 erwähnt. Man darf sich jedoch nicht täuschen lassen: Treten mit Polynitro-Verbindungen in Tetramethylharnstoff tiefe Farbänderungen ein, so beruhen diese auf beigemengtem Dimethylamin; dies kann als Reinheitskriterium benutzt werden. Es genügen wenige Beispiele in Tabelle 6, um auch die gute Löslichkeit der Heterocyclen zu demonstrieren. In Abschnitt I wurden die wahrscheinlichen Gründe für

[26] G. Winkler, Dissertation, Technische Universität Berlin, 1959.

Tabelle 6. Löslichkeiten organischer Verbindungen in Tetramethylharnstoff bei 22 °C (g pro 100 g Tetramethylharnstoff).

Aliphatische und cycloaliphatische Derivate			
Acetylen (18 atm) [3,4]	50	Sebacinsäure	36
Petroläther	vm	Citronensäure	12,3
n-Octadecan	vm	Acetamid	44,7
Cyclohexan	vm	Dimethylformamid	vm
Methanol	vm	N-Methylpyrrolidon	vm
Äthanol	vm	Caprolactam	81
1,10-Decandiol	26,4	Harnstoff	2,5
Essigester	vm	Glucose	1,1
Acetessigester	vm	Tetrachlorkohlenstoff	vm
Sebacinsäure-diäthylester	vm	Chloroform	vm
Aceton	vm	Methylenchlorid	vm
Paraformaldehyd	0,05	Schwefelkohlenstoff	vm
Urotropin	0,32	Thioharnstoff	7,2
Essigsäure	vm		

Aromatische Derivate

Benzol, Toluol, Xylole	vm	1,3-Dinitrobenzol	g
Naphthalin	g	2,4-Dinitrotoluol	g
Phenanthren	50	1,3,5-Trinitrobenzol	g
Anthracen	3,8	2,4,6-Trinitrotoluol	g
Pyren	73	Benzoësäure	67
Biphenyl	77	2-Aminobenzoësäure	85
Acenaphthen	26	4-Aminobenzoësäure	80
Phenol	vm	1,2-Diaminobenzol	46
o-Kresol	vm	2-Aminophenol	40
Hydrochinon	40	1,3-Diaminobenzol-4-sulfosäure	0,3
4-Jodtoluol	sg	Diphenylcarbonat	79
I-Jodnaphthalin	sg	Benzochinon	60
Nitrobenzol	vm	Anthrachinon	0,25
4-Nitrotoluol	115	Diphenylenoxyd	72
		Azobenzol	65

Heterocyclische Derivate

Tetrahydrofuran	vm	Coffein	1,7
Dioxan	vm	Benzimidazol	50
Pyridin	vm	Antipyrin	28
Chinin	39	Benzotriithion	20
Aminosäuren			
Glycin	0,02	Phenylglycin	0,25
DL-Valin	0,03	Phenylalanin	0,66
DL-Leucin	0,13	DL-Tyrosin	0,08
Cystein-HCl	3,5	DL-Tryptophan	0,19
Cystin	0,07	L(-)-Histidin	sch
DL-Methionin	0,13	N-Dinitrophenyl-glycin	g
Lysin (roh)	1,1	N-Dinitrophenyl-alanin	g
Glutaminsäure	0,38		

vm = vollständig mischbar

g = gut löslich

sg = sehr gut löslich

sch = schlecht löslich

das besondere Lösevermögen des Tetramethylharnstoffs für Aromaten bereits besprochen. Wahrscheinlich sind sowohl von den Methylgruppen ausgehende van der Waals-Kräfte wie auch Wechselwirkungen der Resonanzsysteme von Solvens und Substrat – bei zugleich günstiger Molekelgestalt des Tetramethylharnstoffs – beteiligt. In Tabelle 6 fällt die geringe Löslichkeit der Aminosäuren, auch der aromatischen, auf. Sie hängt ganz zweifellos mit deren zwitterionischem Charakter zusammen, dessen Aufhebung sogleich die Löslichkeit erhöht: Durch Salzbildung, z. B. Cysteinhydrochlorid (siehe Tabelle 6) und noch mehr durch elektronegative Substitution an der Aminogruppe, etwa durch Dinitrophenyl-Reste, wird die Basizität der Aminogruppe geschwächt. Aminosäuren, die keine Zwitterionen bilden [27], wie p-Aminobenzoësäure oder Anthranilsäure,

[27] H. Hünemeier, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1451 (1927); siehe auch E. J. Cohn u. J. T. Edsall: Proteins, Amino Acids and Peptides. New York 1943, S. 99.

sind hervorragend, nahezu 1:1 löslich, während die zwitterionische 2,4-Diaminobenzoësulfonsäure wiederum sehr wenig löslich ist.

Das geringe Lösungsvermögen für zwitterionische Aminosäuren erklärt sich wohl damit, daß Tetramethylharnstoff geringe Solvatationskraft sowohl für die anionisierte Carboxylgruppe (geringes Lösungsvermögen des Na- und K-acetats; vgl. Tabelle 5) wie auch für die Ammonium-Funktion hat (Ammoniumchlorid ist sehr wenig löslich; vgl. Tabelle 5; die hohe Löslichkeit des Ammoniumnitrats ist offenbar durch das Nitration verursacht, denn Nitrate sind allgemein auffallend gut löslich; vgl. Tabelle 5).

Somit sollte die Löslichkeit in Tetramethylharnstoff zumindest eine einfache Vordiagnose dafür liefern, ob Säuren mit basischen Gruppen bevorzugt zwitterionisch vorliegen oder nicht. Die starken Löslichkeitsunterschiede der Aminosäuren und ihrer Derivate legen es nahe, Tetramethylharnstoff in der Protein-Analyse zu verwenden. Übrigens bewährt sich auch in der Papierchromatographie Tetramethylharnstoff bisweilen als Lösungsmittelkomponente [28].

3. Makromolekulare Stoffe

In Tabelle 7 sind die Löslichkeiten einiger makromolekularer Verbindungen zusammengestellt. Polyäthylene, Polypropylene und Polyamide höheren Molekulargewichts vom Perlon- und Nylon-6,6-Typ sind bei 22 °C

Tabelle 7. Löslichkeiten makromolekularer Stoffe (g pro 100 g Tetramethylharnstoff).

	Temp. [°C]	Löslich. [g/100 g]
Niederdruck-Polyäthylen	22	–
	75	0,06
Hochdruck-Polyäthylen	22	–
	75	0,11
Polypropylen	22	–
	75	0,14
Polyvinylchlorid	22	Quellung u. Lösg.
Rhovyl (RHODIACETA)	22	lös. [a]
PCU (RHODIACETA)	22	lös. [a]
Polyvinyliden-dicyanid (GOODRICH, USA)	22	lös. [a]
Polyacrylnitril	175	–
Polycaprolactam	175	–
Nylon (RHODIACETA)	100	– [a]
Viscose (AMERICAN ENKA)	100	– [a]
Viscose, vernetzt (COURTAULDS)	100	– [a]
Kupferseide (CUPRESA, BAYER)	100	– [b]
Cellulose-2,5-acetat (RHODIACETA)	22	lös. [a]
Cellulose-triacetat (RHODIACETA)	22	lös. [a]
Polymethacrylester	22	Quellung u. Lösg.
Polyester (Tergal) (RHODIACETA)	100	– [a]
Polyester (Terylen)	125	5–10
Polycarbonat (BAYER)	22	Quellung u. Lösg. [b]
Polyurethan (BAYER)	175	Quellung u. Lösg.
Polystyrol	22	ca. 30
Novolak	22	ca. 15
Bakelit	175	–

[a] Diese Angaben stellte uns Herr Dr. Weigand, Deutsche Rhodiaceta AG., Freiburg/Brsg., freundlicherweise zur Verfügung.

[b] Diese Angaben stellten uns die Herren Dr. Reichle und Dr. Prieszsch, Farbenfabriken Bayer AG., Dormagen, freundlicherweise zur Verfügung.

[28] Diese Untersuchungen hat dankenswerterweise Herr Prof. Dr. O. Westphal, Freiburg, in seinem Institut durchführen lassen

praktisch unlöslich, Polyamide sogar bei 100 °C und darüber. Erwartungsgemäß sind Celluloseester gut löslich, ebenso, nach der Quellung, Polyvinylchloride verschiedenster Chlorierungsgrads wie auch Polyvinyliden-dicyanid. Während nach unserer Feststellung reines Polyacrylnitril so gut wie unlöslich ist, fand *d'Alelio* [5] eine Löslichkeit. Seinen Messungen lagen vielleicht Mischpolymerisate zugrunde, z. B. mit Aromaten, deren gute Löslichkeit sich auch den aromatischen Polymeren aufprägt, z. B. Polystyrol, Polyurethan, Makrolon und Novolaken; nur hochvernetztes Bakelit ist wiederum unlöslich. Von den Polyester ist der verzweigte Polymethacrylester löslich, das Tergal (Rhodiaceta) dagegen nicht, während wiederum die aromatische Natur des Polyterephthalesters für dessen Löslichkeit sorgt. Erwähnenswert ist, daß Tetramethylharnstoff bei einigen Polymeren, z. B. Polycarbonat (Makrolon), stark kristallisationsfördernd wirkt [29].

III. Chemische Eigenschaften und Umsetzungen

Der einfache Harnstoff hat einen pK_B -Wert von 13,8. Demgegenüber scheint Tetramethylharnstoff, wie zu erwarten, stärker basisch zu sein. Aus seinem Verhalten gegen Chrom(0)- und Molybdän(0)-hexacarbonyl wurde auf $pK_B > 11$ geschlossen [30]. Aus dem Halbstufenpotential (560 mV [31]; 546 mV [32]) der potentiometrischen Titration von Tetramethylharnstoff in Essigsäureanhydrid mit Perchlorsäure in Eisessig folgt an Hand eines Diagramms [33] $pK_B = 11,8$ bis 12 [32], in Übereinstimmung mit unserem Wert [11] ($pK_B \approx 12$) (Tabelle 2).

Demgemäß erfolgt mit stärkeren Säuren leicht Protonierung. Die Frage wo, nämlich am N- oder O-Atom, ist bei Amiden und Harnstoffen viel untersucht worden [34]. Da sowohl für N,N-Dialkylamide [35] wie auch für Harnstoff [36] die O-Protonierung bewiesen ist, ist diese auch für Tetramethylharnstoff anzunehmen. Allerdings fanden wir für die O-Protonierung an kristallisiertem Tetramethylharnstoff-Hydrobromid weder im IR-Spektrum noch im NMR-Spektrum (in Dioxan oder in Tetramethylharnstoff-Überschuß) einen eindeutigen Beweis. Die Addukte mit Chlorwasserstoff, Schwefelsäure und Chlorsulfinsäure waren vorerst nicht kristallin zu erhalten, wohl aber das Hydrobromid und Hydrojodid (verfärbt sich leider rasch). Ein gut kristallisiertes Addukt liefert auch die Hexachloroantimonsäure; es gehört jedoch gemäß seiner Zusammensetzung ($\text{Tetramethylharnstoff}_2\text{-HSbCl}_6$) zu den „anomalen“, basischen Salzen, wie sie auch beim Harnstoff bekannt sind

[29] Nach Mitteilung der Herren Dr. *Reichle* u. Dr. *Prietzschk*, Bayer-Werk Dormagen.

[30] *W. Kullick*, Dissertation, Universität Freiburg, 1960.

[31] *D. C. Wimer*, Analytic. Chem. 30, 77 (1958).

[32] *H. E. Zaugg*, J. Amer. chem. Soc. 82, 2903 (1960); 83, 837 (1961).

[33] *C. A. Streuli*, Analytic. Chem. 30, 997 (1958).

[34] *R. Huisgen* u. *H. Brade*, Chem. Ber. 90, 1432 (1957); dort weitere Literatur.

[35] *G. Fraenkel*, *C. Niemann* u. *C. Franconi*, Proc. natl. Acad. Sci. USA. 44, 688 (1958); J. Amer. chem. Soc. 82, 4478 (1960).

[36]. Diese Addukte sind das Gegenstück zu den sauren Salzen, wie sie von Carbonsäuren und anderen sauren organischen Stoffen gebildet werden; für beide Reihen scheint die schon lange vermutete, symmetrisierende Proton-Brücke [37] charakteristisch zu sein.

Tetramethylharnstoff-hydrobromid, $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HBr}$ [12], entsteht fast quantitativ durch gemeinsames Zutropfen von je 100 ml einer 0,34 M Lösung von HBr und Tetramethylharnstoff in absolutem Äther zu 50 ml absolutem Äther, unter Rühren und Eiskühlung in trockener Stickstoffatmosphäre. Das Salz ist äußerst hygroskopisch [$\text{Fp} = 130,5$ bis 131 °C (Zers.)].

HBr: Ber. 41,06%; Gef. 40,99%.

Tetramethylharnstoff - hemi - hydrohexachloroantimonat, $(\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O})_2\cdot\text{HSbCl}_6$ [12] wird erhalten durch Zutropfen von 5,12 g (44 mMol) Tetramethylharnstoff in 5 ml absolutem Aceton zu 9,46 g (22 mMol) $\text{HSbCl}_6\cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$ in 10 ml absolutem Aceton, langsames Abkühlen auf -15 °C, Absaugen und Umkristallisieren aus Aceton unter Kühlung auf -70 °C und bildet zitronengelbe Kristalle ($\text{Fp} = 125$ bis 127 °C).

Ber. C 21,15%; H 4,41%; Cl 37,6%;
Gef. 20,85%; 4,66%; 37,6%.

Schwerlösliches Oxalat und Nitrat, charakteristisch für Harnstoff, sind vom Tetramethylharnstoff nicht zu erhalten. Beim Tetramethylharnstoff bewirkt Salpetersäure rasche oxidative Spaltung unter Bildung von Dimethylammoniumnitrat, Kohlendioxyd und Dimethylnitramin [15]. Das Addukt des Tetramethylharnstoffs mit der Lewissäure BF_3 ist flüssig und kristallisiert erst unterhalb -15 °C.

Wie aus dem Salzcharakter zu erwarten, zeigen die Säure-Addukte in überschüssigem Tetramethylharnstoff Leitfähigkeit. Wie die Abbildungen 5 und 6, in denen Δ gegen \sqrt{C} aufgetragen ist, ausweisen, handelt es sich um schwache Elektrolyte.

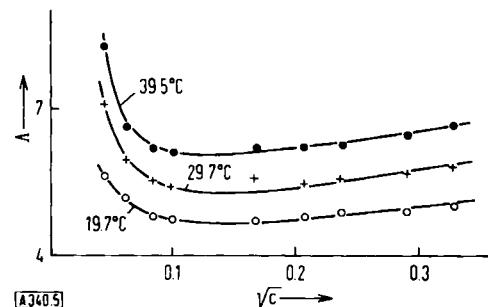


Abb. 5. Äquivalenteleitfähigkeit von HCl in überschüssigem Tetramethylharnstoff

Carbonsäurehalogenide liefern beim Vereinigen mit wasserfreiem Tetramethylharnstoff ebenfalls elektrisch leitende Lösungen, jedoch ist die Additionsgeschwindigkeit erheblich geringer [12] als etwa beim Dimethylformamid, offensichtlich wegen der starken Abschirmung des Carbonyl-Sauerstoffs durch die Methylgruppen, die sich hier wesentlich massiver auswirken sollte als gegenüber einer Addition des kleinen Protons.

Mit Phosphoroxychlorid bildet Tetramethylharnstoff ebenfalls ein in Äther schwerlösliches, auch als O-Addukt

[36] *R. Mecke* u. *W. Kutzelnigg*, Chem. Ber. 94, 1706 (1961).

[37] *A. Lüttringhaus* u. *G. v. Säff*, Liebigs Ann. Chem. 557, 35ff. (1945).

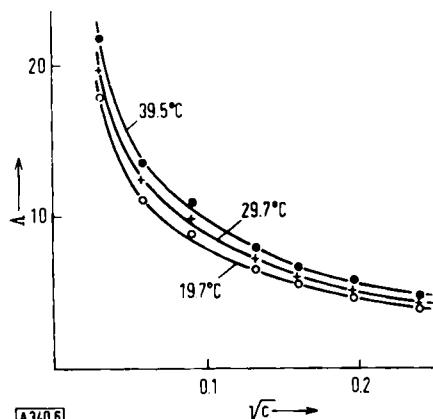
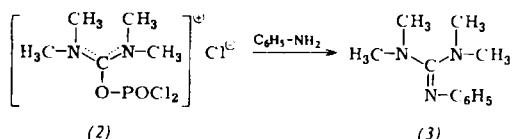
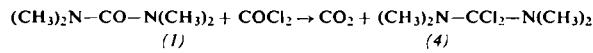


Abb. 6. Äquivalentleitfähigkeit von HBr in überschüssigem Tetramethylharnstoff.

dukt (2) [38] formuliertes Addukt. (2) ist sehr geeignet zur Darstellung penta-substituierter Guanidine; mit Anilin entsteht z. B. N,N,N',N'-Tetramethyl-N''-phenylguanidin (3) [38].



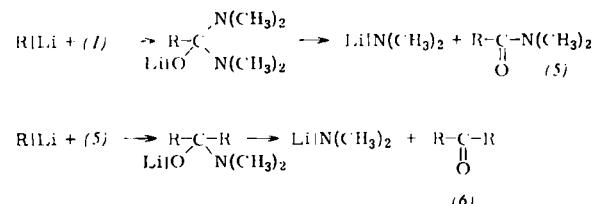
Mit Phosgen lässt sich der Sauerstoff des Tetramethyl-harnstoffs durch zwei Chloratome ersetzen [39]; in sehr guter Ausbeute entsteht (das hier kovalent formulierte)



Dichlorid (4). Mit primären Aminen liefert dieses Dichlorid (4) ebenfalls pentasubstituierte Guanidine, mit NaSH Tetramethyl-thioharnstoff. Mit Alkoholaten bildet Tetramethylharnstoff Bis-dimethylamino-bis-alkyloxymethane, also Vertreter der interessanten Harnstoffacetale; mit weiterem Alkoholat lässt sich ein Dimethylamino-Rest unter Bildung des *ortho*-Kohlenäsüretrialkylester-dimethylamids, $(CH_3)_2N-C(OR)_3$, verdrängen [39].

Die starke Abschirmung der Carbonylgruppe kommt auch im Verhalten gegenüber Organometall-Verbindungen zum Ausdruck. So kommt es mit Grignard-Verbindungen, selbst bei mäßig erhöhter Temperatur, zu keiner Umsetzung an der Carbonylgruppe, während die aktiveren Lithium-Verbindungen normal zu (5) und (6) reagieren.

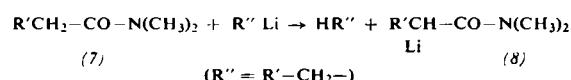
Je nach Molverhältnis hat man es in der Hand, aus einer Organolithium-Verbindung ein symmetrisches Keton (6) oder das entsprechende Carbonsäuredimethyl-



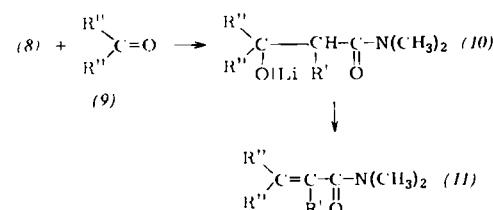
amid (5) in guter Ausbeute aufzubauen. Die Umsetzung zu (5) hat präparativen Wert und spart Umwege – etwa über die mit CO_2 erhältliche Carbonsäure – wenn man Carbonsäuredimethylamide als Endprodukte wünscht. Die zweite, zum Keton (6) führende Stufe entspricht der von *Izzo* und *Safir* [40] ausgearbeiteten Keton-Synthese aus Carbonsäuredialkylamiden und Organo-lithium-Verbindungen.

N,N-Dimethylbenzamid entsteht z. B. in 80-proz. Ausbeute durch Zutropfen ätherischer Phenyllithium-Lösung zum sechsfach molaren Überschuß von Tetramethylharnstoff in Äther bei -30°C , Zersetzen mit wenig Wasser und direkte Destillation im Vakuum, wobei Rückgewinnung des eingesetzten Tetramethylharnstoff-Überschusses möglich ist [12]. Benzophenon erhält man in 63-proz. Ausbeute, wenn man zu 36,6 g (0,315 Mol) Tetramethylharnstoff in 100 ml absolutem Äther innerhalb 1 Std. unter Eiskühlung und Rühren 175 ml einer 0,36 M (0,63 Mol) Phenyllithium-Lösung zutropft, noch 4 Std. bei 0 bis 15°C stehen läßt, mit 20-proz. Schwefelsäure unter Kühlung zersetzt, in üblicher Weise aufgearbeitet und im Vakuum destilliert [12].

Mit primären und sekundären aliphatischen Lithium-Verbindungen ist diese Keton-Synthese weniger ergiebig, da im



Primärprodukt (7) infolge der acidifizierenden Wirkung der Dimethylamido-Gruppe partiell Metallierung zu (8) erfolgt, das mit bereits gebildetem Keton (9) nach Art der bei Estern gefundenen Modifikation [41] der Reformatsky-Synthese



weiterreagiert unter Bildung des β -Hydroxycarbonsäure-dimethylamids (10), aus dem man durch saure Hydrolyse und Destillation das substituierte α,β -ungesättigte Carbonsäureamid (11) gewinnen kann; aus Butyllithium und Tetramethylharnstoff entsteht so, neben 40 % 5-Nonanon, das 1-Propyl-2-butylhexen-1-carbonsäuredimethylamid ($K_{p11} = 158$ bis $160^\circ C$).

Mit den noch aktiveren Organonatrium-Verbindungen reagiert Tetramethylharnstoff auch, nicht jedoch mit Tritynatrium, was man daran erkennt, daß dessen rote Farbe in Tetramethylharnstoff erhalten bleibt; die sterische Behinderung von beiden Partnern her ist leicht verständlich.

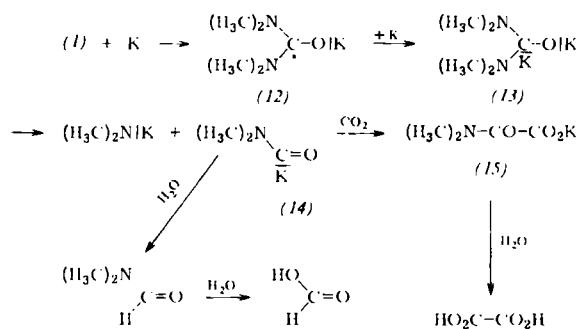
Bemerkenswert ist das Verhalten von Tetramethylharnstoff gegenüber Alkalimetall. Schüttelt man Tetramethylharnstoff mit flüssiger K/Na-Legierung, gegebenenfalls in inertem Lösungsmittel, kräftig durch, so bildet sich für wenige Sekunden eine tiefblaue Lösung; offensichtlich entsteht zunächst ein ähnliches System, wie es die Alkalimetalle in Ammoniak und einigen Äthern bilden. Dann schlägt bei Zimmertemperatur die Farbe rasch in helles Gelb um; über das Ketyl-Radikalanion (12) wird weiteres K zu (13) addiert, das in Kalium-dimethylamid und (14) zerfällt. Das Auftreten von (14) geht aus der Carboxylierung zum Oxalsäure-Derivat

[38] H. u. K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 (1961) und frühere Arbeiten.

[39] H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger, Angew. Chem. 72, 836 (1960).

[40] P. T. Izzo u. S. R. Safir, J. org. Chemistry 24, 701 (1959).

[41] *P. J. Hamrick u. Ch. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 81, 2096 (1959).*



(15) hervor und ebenso aus der Hydrolyse, die zu Ameisensäure führt.

Auf relativ acide Verbindungen wie Triphenylmethan wirkt eine K/Na-Legierung in Tetramethylharnstoff metallierend ähnlich wie typische Radikal-anion-Bildner, (z. B. Naphthalin-Natrium [42]), und zwar unter Bedingungen, unter denen ohne Tetramethylharnstoff keine Reaktion erfolgt [12]. Auch die Metallierung von Triphenylmethan durch Natriumamid wird durch Tetramethylharnstoff deutlich beschleunigt. Natriumhydrid läßt sich ebenfalls in Tetramethylharnstoff zur Metallierung verwenden [12]; hier wird nach *Corey* [43] allerdings Dimethylsulfoxid das Medium der Wahl sein. Bemerkenswert ist Tetramethylharnstoff als Lieferant von Hydrid-Wasserstoff zur Reduktion von Diazonium-hexafluorophosphaten [45]. Man trägt dazu die festen Salze in 50-g-Portionen in 200 ml Tetramethylharnstoff bei 20 °C ein und läßt die exotherme Reaktion und N₂-Entwicklung abklingen. Eventuell kann man schwach erwärmen, doch sollen 65 °C nicht überschritten werden. Der Ersatz der diazotierten Aminogruppe durch Wasserstoff verläuft auf diesem Weg besonders glatt bei Nitro- und Halogenanilinen sowie o- und p-Aminobenzoësäure und liefert teilweise bessere Ausbeuten als die klassischen Reduktionsmittel (Alkohol, Stannit, alkalischer Formaldehyd, Unterphosphorige Säure). Der Chemismus ist offenbar ionisch und ähnelt dem von *Meerwein* [46] für die Reduktion der Diazonium-tetrafluoroborate mit Dioxan, Dioxolanen, Glykoldimethyläther oder Tetrahydrofuran aufgestellten.

IV. Tetramethylharnstoff als Reaktionsmedium

Zaugg und Mitarbeiter [6, 32, 47] haben in eingehenden Untersuchungen den beschleunigenden Einfluß von Sulfoxiden, Aminoxyden, Phosphinoxyden u. ä. sowie besonders von N-Dialkyl-carbonsäureamiden auf die

[42] *H. Normant u. B. Angelo*, Bull. Soc. chim. France 1960, 354; *L. Horner u. H. Güsten*, Liebigs Ann. Chem. 652, 99 (1962).

[43] *E. J. Corey u. M. Chaykovsky*, J. Amer. chem. Soc. 84, 866 (1962); *J. org. Chemistry* 28, 255 (1963); *C. Walling u. L. Bollyky*, J. Amer. chem. Soc. 84, 866 (1962).

[44] *N. Kornblum u. D. L. Kendall*, J. Amer. chem. Soc. 74, 5782 (1952).

[45] *K. Rutherford u. W. A. Redmond*, J. org. Chemistry 28, 568 (1963).

[46] *H. Meerwein, H. Altendorfer, P. Beckmann, F. Kunert, H. Morschel, F. Pawelck u. K. Wunderlich*, Angew. Chem. 70, 211 (1958).

[47] *H. E. Zaugg, D. A. Dunmigan, R. J. Michaels, L. R. Swett, T. S. Wang, A. H. Sommers u. R. W. DeNet*, J. org. Chemistry 26, 644 (1961).

C-Alkylierung von Alkalienolaten studiert. Diese, z. B. Natriumacetessigester, stellen in Benzol hochassoziierte Ionenpaare dar. Schon ein geringfügiger Zusatz (5 bis 10%) von Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff u. ä. wirkt entassozierend und außerordentlich beschleunigend auf die Alkylierung der Enolate, z. B. der technisch wichtigen monosubstituierten Na-malonester-Derivate. Diese Befunde sprechen wie die physikalischen Eigenschaften dieser Amide dafür, daß die hohe π -Elektronendichte in der Amidgruppe, insbesondere im π -Orbital des Carbonyl-Sauerstoffs, eine ausgezeichnete Solvatisierung der Alkalimetall-Ionen bewirkt. Tetramethylharnstoff mit seinen beiden Dimethylamido-Gruppen sollte nach dieser Vorstellung am wirksamsten sein; daß er die Wirksamkeit des Dimethylformamids nicht ganz erreicht, erklärt *Zaugg* [32] mit der auch von *Günthard* [9, 14] (vgl. S. 1060) vermuteten Behinderung der ebenen, voll mesomeriefähigen Anordnung der Tetramethylharnstoff-Molekeln durch die Häufung der Methylgruppen. Man kann sich jedoch ebenso vorstellen, daß Molekeln mit besser freiliegendem Sauerstoffatom, z. B. Dimethylformamid, ein Na-Ion dichter und in größerer Zahl solvatisierend umhüllen können als Tetramethylharnstoff-Molekeln.

Grob gesagt, führt gegenüber Benzol als Reaktionsmedium Dimethylformamid zu einer rund 1000-fachen [47], Tetramethylharnstoff zu einer rund 200-fachen Beschleunigung [12] bei der gleichen Alkylierung.

α -n-Butylacetessigester [12]: 30 g einer 20-proz. NaH-Suspension in Mineralöl (0,25 Mol) röhrt man in 100 ml Tetramethylharnstoff bei 0 °C, läßt innerhalb 20 min 32,5 g Acetessigester zutropfen und dann unter allmählicher Erwärmung langsam 35,5 g 1-Brombutan, röhrt noch 4 Std. bei 100 °C und destilliert den größten Teil des Tetramethylharnstoffs bei ca. 14 Torr ab. Den Rückstand zieht man mit Äther aus, arbeitet ihn wie üblich auf und erhält 35 g (= 75,5%) Butylacetessigester (K_p = 121 bis 122 °C/25 Torr; n_D²⁰ = 1,4307). Die Ausbeute in Dimethylformamid als Reaktionsmedium beträgt 60 % [47].

Auch bei Alkylierungen tertärer heterocyclischer Amine in Tetramethylharnstoff wurden gute Erfolge und ein besonders hoher Reinheitsgrad erzielt [48], wobei sich auch das gute Lösevermögen des Tetramethylharnstoffs vorteilhaft auswirkt. Zur Darstellung mono- und bifunktioneller Phosphoniumsalze aus tertären Phosphinen fanden wir Tetramethylharnstoff als Medium ebenfalls geeignet [12].

Aus dem Verhalten des Tetramethylharnstoffs gegen Carbonsäurehalogenide ist zu schließen, daß die Gemische Tetramethylharnstoff/Carbonsäurechlorid für Acylierungen geeignet sind. Das hat sich an Alkoholen, Phenolen und Aminen voll bestätigt. Die konduktometrische Kontrolle dieser Acylierungen erwies den weitgehenden Umsatz [12]. Die Kinetik läßt eine über die Bindung von Halogenwasserstoff hinausgehende chemische Beteiligung des Tetramethylharnstoffs erkennen.

Pentachlor-phenylacetat (Fp = 150 bis 151 °C), entsteht in 83-proz. Ausbeute, wenn man zu 2,66 g Pentachlorphenol in 15 ml Tetramethylharnstoff die Mischung von 1 g Acetylchlorid und 10 ml Tetramethylharnstoff fügt, 30 min auf 100 °C erhitzt und dann in Eiswasser gießt.

[48] Mitteilung von Dr. A. Wenz, E. Merck AG., Darmstadt.

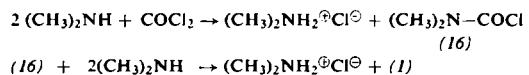
Auch für basenkatalysierte prototrope Doppelbindungs-Verschiebungen, z. B. an mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit Kaliumalkoholaten, ist Tetramethylharnstoff ein geeignetes, die Reaktion beschleunigendes Medium [49], da sich in ihm das Solvatisierungsvermögen für die Alkalionen mit der Fähigkeit vereinigt, den bei der Reaktion auftretenden störenden freien Alkohol durch H-Brücken zu binden [32,50].

Daß Tetramethylharnstoff für direkte Metallierungen, sei es durch freie Alkalimetalle über Radikalionen, sei es durch Alkaliamide oder -hydride, sei es durch Triphenylmethylnatrium, ein brauchbares Medium ist, wurde bereits am Ende des vorstehenden Kapitels angedeutet. Da er auch gegen Grignard-Verbindungen inert ist, ist er z. B. als Lösungsmittel zur Bestimmung aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* geeignet; dem Anisol und Amyläther hat Tetramethylharnstoff das bessere Lösungsvermögen, dem Pyridin den niedrigeren Dampfdruck voraus. Allerdings kann man in Tetramethylharnstoff die Grignard-Verbindung nicht direkt herstellen.

Auch als im erwünschten Bereich siedendes Verdünnungsmittel beim Ullmannschen Aufbau von Biarylen aus Arylhalogeniden ist Tetramethylharnstoff geeignet; da sein Siedepunkt 23 °C höher liegt als der des sonst bewährten Dimethylformamids [44], empfiehlt es sich für Fälle höherer Reaktionstemperatur.

V. Darstellungsmethoden

Die klassische Herstellung des Tetramethylharnstoffs aus Dimethylamin und Phosgen [13] verläuft über das N,N-Dimethyl-carbamoylchlorid (16), das man leicht fassen kann.



Für eine Darstellung im Großen hat dieses Verfahren mehrere Nachteile. Die starke Wärmetönung ist technisch schwer zu beherrschen. Außerdem ist die Abtrennung des entstandenen, mit Wasser ja völlig mischbaren Tetramethylharnstoffs von den Salzen schwierig. Bleibt man jedoch bei diesem Verfahren, so ist es zweckmäßig, zunächst das Dimethyl-carbamoylchlorid ($K_p = 164$ bis 165 °C) zu isolieren.

Man umgeht vorteilhaft die Bildung des lästigen Dimethylammoniumchlorids, wenn man Phosgen mit Tri- $(\text{CH}_3)_3\text{N} + \text{COCl}_2 \rightarrow [(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{COCl}]^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + (16)$

methylamin umsetzt [51, 52]; das Primäraddukt zerfällt leicht in Methylchlorid und (16); es entsteht nur wenig Tetramethylammoniumchlorid. Man kann auch in der zweiten Stufe abermals mit Trimethylamin zu Tetramethylharnstoff und Methylchlorid umsetzen [52], je-

[49] J. Ugelstad, B. Jenssen u. P. C. Mörk, *Acta chem. scand.* 16, 323 (1962).

[50] Vgl. auch D. J. Cram et al., *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5774 (1959); 83, 3688 (1961).

[51] V. A. Rudenko, A. Y. Yakubovich u. T. Y. Nikiforova, *Z. allg. Chem. (russ.)* 17, 2256 (1947); *Chem. Abstr.* 42, 4918 (1948).

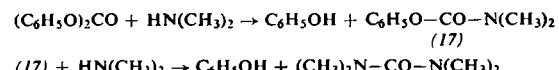
[52] DBP. 888689 (1951), Farbenfabriken Bayer, Erf.: E. Stein u. O. Bayer.

doch ist die Reaktion von Trimethylamin mit (16) träger als mit Phosgen. Die Umsetzung von (16) mit Dimethylamin dagegen ist wieder unangenehm heftig. Man kann jedoch mit 40-proz. wäßrigem Dimethylamin arbeiten und durch Zugabe von NaOH die $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2\text{Cl}$ -Bildung vermeiden und zugleich das Dimethylamin ganz ausnutzen [11].

In einem 500 ml-Vierhalskolben mit Rührwerk und zwei Tropftrichtern legt man 135 g 40-proz. wäßriges Dimethylamin (1,17 Mol) vor, kühlt mit Eis-Kochsalz und läßt 107 g (1 Mol) Dimethylcarbamoylchlorid derart zutropfen, daß die Temperatur ~ 10 °C nicht übersteigt. Sind die ersten 20 ml eingetropft, so beginnt man mit dem gleichzeitigen Einlaufenlassen von 100 ml 40-proz. Natronlauge, so reguliert, daß beide Tropftrichter etwa zugleich geleert sind. Man fügt dann 60 g Natriumhydroxyd zu, worauf sich zwei Schichten bilden. Die obere trennt man ab und befreit sie durch Vakuumdestillation von Salzresten. Die untere, noch 10 bis 15 % Tetramethylharnstoff enthaltend, schüttelt man dreimal mit Benzol aus, vereinigt den Benzol-Auszug mit dem Destillat, destilliert das Benzol ab, welches restliches Dimethylamin und Wasser mitnimmt, und rektifiziert an kurzer Koline bei 10 bis 20 Torr. Die Ausbeute, bezogen auf Säurechlorid, liegt zwischen 78 und 85 %.

Naheliegende Herstellungsverfahren, etwa Umamidierung von Harnstoff oder Dehydratation von Dimethylammonium-dimethylcarbamidat, versagen. Die oxydative Entschwefelung von Tetramethyl-thioharnstoff ist möglich [53], jedoch wahrscheinlich unrentabel. Das gleiche gilt für andere Darstellungen [54]. Die Oxydation des aus Dimethylamin und Formaldehyd leicht zugänglichen Bis-(dimethylamino)methans durch gängige Oxydationsmittel zu Tetramethylharnstoff hat wenig Aussicht [12], eher noch eine katalytische Oxydation mit Luftsauerstoff.

Brauchbar fanden wir die Aminolyse besonders von aromatischen Kohlensäureestern wie Di-o-kresyl-carbonat. Am besten verläuft die Aminolyse mit dem in der Schnellschen Makrolon-Synthese [55] der Farbenfabriken Bayer technisch verwendeten Diphenylcarbonat.



Die Umsetzung ist bei 200 °C zufriedenstellend, wobei das nicht quantitativ umgesetzte Urethan (17) einem neuen Ansatz zugeführt wird. Das anfallende Phenol muß als Phenolat abgetrennt werden, da es mit Tetramethylharnstoff ein höhersiedendes Azeotrop (43 Mol % Tetramethylharnstoff) bildet [12].

In 2140 g Diphenylcarbonat (10 Mol) wird unter Wasserkühlung gasförmiges Dimethylamin eingeleitet, bis die Gewichtszunahme 1150 g (25 Mol) beträgt, dann wird im Autoklaven 4 Std. auf 200 °C erhitzt (ca. 20 atm). Nach dem Erkalten gibt man in 7 Liter 5 N Natronlauge und extrahiert mit Äther mindestens 24 Std. Den Rückstand fraktioniert man an einer kurzen Koline und fängt die Fraktion zwischen 60 und 66 °C/13 Torr auf. Ausbeute: 850 g Tetramethylharnstoff. Aus dem Rückstand werden durch weitere Destillation 345 g Urethan (17) erhalten, die erneut eingesetzt werden können [12].

Zur besonderen Reinigung kann man Tetramethylharnstoff über eine größere Koline destillieren; er ist dann

[53] H. Lecher u. K. Gubernator, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1087 (1953).

[54] H. Lecher, F. Graf u. C. Heusk, *Liebigs Ann. Chem.* 438, 165, 184 (1924).

[55] H. Schnell, *Angew. Chem.* 68, 633 (1956).

trocken gegenüber Calciumhydrid, über dem er aufbewahrt werden kann. Besonders aminfreien Tetramethylharnstoff liefert eine vorherige azeotrope Destillation mit Benzol/Wasser [12]. Tetramethylharnstoff zeigt dann mit Trinitrotoluol (siehe S. 1062) nur noch schwache Rosafärbung.

Abschließend ist zu sagen, daß Tetramethylharnstoff nach Lösungsvermögen und universeller Mischbarkeit dem Pyridin am nächsten steht. Er hat dem Pyridin voraus, daß er nicht von – den beim Pyridin oft störenden – Homologen begleitet ist, einen günstigeren Siedepunkt hat und durch einfache Destillation praktisch wasserfrei zu erhalten ist. Ein nicht zu übersehender Vorteil gegenüber dem Pyridin ist auch der nur schwache und angenehme Geruch und die geringe Toxizität (die intravenöse DL₅₀ wurde zu 1,1 g/kg Ratte ermittelt [56]).

[56] Bestimmt von Prof. Dr. O. Hotovy †, E. Merck AG., Darmstadt.

Es wäre erfreulich, wenn Tetramethylharnstoff in technischen Mengen wohlfeil zugänglich würde [57].

Herrn Dir. Dr. A. Wenz, Fa. E. Merck AG., Darmstadt, verdanken wir die Darstellung einiger kg Tetramethylharnstoffs, Herrn Prof. Dr. O. Hotovy †, Fa. E. Merck AG., Darmstadt, die Toxizitätsprüfung, Herrn Prof. Dr. O. Westphal, Direktor des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie, Freiburg/Br., papierchromatographische Versuche, Herrn Dir. Dr. H. Schnell, Bayerwerk Uerdingen, die Überlassung von Diphenylcarbonat, den Herren Dr. A. Reichle, Dr. A. Prietzschk, Bayerwerk Dormagen, und Dr. H. Weigand, Rhodiaceta AG., Freiburg/Br., Löslichkeitsuntersuchungen an einigen makromolekularen Stoffen. Dem „Fonds der Chemie“ danken wir für die Unterstützung des Instituts.

Eingegangen am 8. Oktober 1963 [A 340]

[57] Hersteller: Grand River Chem. Division of John Deere and Co., Grand River, Oklahoma; vgl. [45].

Olefinreaktionen mit der Titan-Kohlenstoff-Bindung

VON DR. H. BESTIAN UND DR. K. CLAUSS

FARBWERKE HOECHST AG., VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING,
FRANKFURT/MAIN-HÖCHST

Herrn Prof. Dr. Karl Ziegler zum 65. Geburtstag gewidmet

Äthylen und α -Olefine werden durch den metallorganischen Zweikomponenten-Katalysator $CH_3TiCl_3 \cdot CH_3AlCl_2$ bei tiefer Temperatur mit hoher Geschwindigkeit in oligomere Olefine übergeführt. Voraussetzung für den glatten Ablauf der Oligomerisation ist die Anwendung von Chlorkohlenwasserstoffen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel. Die Reaktionen finden ausschließlich an der Titan-Kohlenstoff-Bindung statt. Die Aluminiumkomponente erhöht die Aktivität der Titan-Kohlenstoff-Bindung, ist aber mit ihrer Methylgruppe an der Reaktion nicht beteiligt. Die Olefinreaktion erlaubt die analytische Erfassung der Titan-Kohlenstoff-Bindung im Gemisch mit der aluminiumorganischen Komponente. Dadurch ist es möglich geworden, die Bildungsreaktion des Katalysators aus Titanetetrachlorid und die Vorgänge an der Titan-Kohlenstoff-Bindung bei der Oligomerisation der Olefine zu verfolgen. Alle Beobachtungen deuten darauf hin, daß der Katalysator eine ionische Struktur besitzt, die durch das Lösungsmittel mitbestimmt wird. Als Vorstufe der Reaktion wird die Bildung eines Olefinkomplexes mit dem Alkyltitan-Kation wahrscheinlich gemacht. Das Reaktionsschema basiert auf metallorganischen Reaktionen, die durch Alkylanion- und Hydridübergänge im Olefin-Kation-Komplex gekennzeichnet sind, wobei der für Ziegler-Katalysatoren ungewöhnliche Reaktionsablauf durch das Überwiegen der Hydridübergänge verursacht wird.

1. Einleitung

Kürzlich haben wir in dieser Zeitschrift über die Tieftemperatur-Polymerisation des Äthylen mit dem metallorganischen Zweikomponenten-Katalysator $CH_3TiCl_3 \cdot CH_3AlCl_2$ berichtet [1]. Die wesentlichen Merkmale, in denen sich diese Katalysatoren von anderen vergleichbaren Ti/Al-Katalysatorsystemen unterscheiden, können in wenigen Punkten zusammengefaßt werden:

[1] H. Bestian, K. Clauss, H. Jensen u. E. Prinz, Angew. Chem. 74, 955 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 32 (1963).

1. Vierwertigkeit der Titankomponente

2. Homogen gelöstes System

3. Chlorkohlenwasserstoffe (CH_2Cl_2 , $CHCl_3$) als Lösungsmittel.

Die Aktivität dieses metallorganischen Systems ist so groß, daß Äthylen bereits zwischen -50 und -100 °C mit hoher Geschwindigkeit in oligomere Olefine umgewandelt wird. Neben geradkettigen α -Olefinen werden vorwiegend 2-Äthyl- α -olefine gebildet. Der Katalysator ermöglicht ferner mit hoher Selektivität die β -Äthyllierung von α -Olefinen.