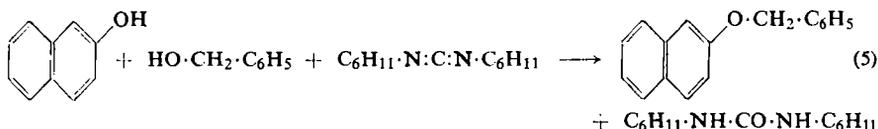


Umsetzungen erfolgen bei Raumtemperatur und in Methylenechlorid als Lösungsmittel.

Wenn man β -Naphthol und Benzylalkohol bei Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in stöchiometrischen Mengen zusammenbringt, so erfolgt in langsamer Reaktion die Bildung des β -Naphthylbenzyläthers, die mit einer allmählichen Abscheidung von Dicyclohexylharnstoff einhergeht:



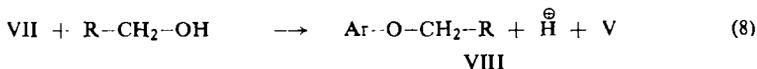
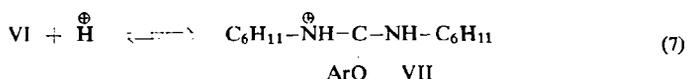
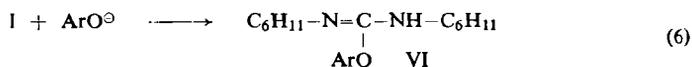
Nach 30 tägiger Reaktionsdauer wird der Äther in einer Ausbeute von 38% isoliert. Allerdings ist die Reaktion zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet, da in dem Reaktionsgemisch nicht umgesetzte Ausgangskomponenten nachgewiesen werden können.

Bei den Versuchen mit anderen Phenolen und Alkoholen wird der gleiche langsame Reaktionsablauf beobachtet; er führt in jedem Fall zur Bildung der gewünschten Äther. Im Prinzip ist es also möglich, mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid Arylalkyläther herzustellen. Die Versuchsergebnisse zeigt Tab. 1.

Tab. 1. Übersicht über die Ausbeuten (in % d. Th.) bei der Ätherbildung. Die Umsetzungen erfolgten bei Raumtemperatur in Methylenechlorid mit einer Reaktionsdauer von 30 Tagen.

	Benzylalkohol	Allylalkohol	Methanol
<i>m</i> -Nitro-phenol	63	45	40
<i>p</i> -Nitro-phenol	53	32	27
<i>o</i> -Nitro-phenol	9	6	6
β -Naphthol	38	24	24
Phenol	26	12	16
Resorcin-monomethyläther	30	19	19
Hydrochinon-monomethyläther	24	13	14
Guajacol	4	2	2
<i>m</i> -Kresol	19	9	11
<i>p</i> -Kresol	20	10	11
<i>o</i> -Kresol	3	1	1

Der Mechanismus der Ätherbildung ist bei Übertragung des Reaktionsschemas für die Esterbildung folgendermaßen zu formulieren:



Danach ist mit der Bildung eines Isoharnstoffäthers (VI) als Zwischenprodukt zu rechnen. Dieser wird dann vermutlich nach Anlagerung eines Protons durch den nucleophilen Angriff des Alkohols in Aryläther (VIII) und Harnstoff (V) übergeführt.

Die Ursache für die auffallend langsame Ätherbildung dürfte nach dieser Formulierung in der geringen Dissoziation der Phenole liegen: die Bildungsgeschwindigkeit des Zwischenproduktes VII ist nach den Gln. (1), (6) und (7) eine Funktion der Dissoziation der verwendeten sauren Komponente und ist mithin bei den Phenolen wesentlich kleiner als bei Carbonsäuren.

Der Unterschied in der Dissoziation der einzelnen Phenole ist vermutlich auch der Grund für ihre verschieden große Reaktivität. Die Neigung zur Ätherbildung nimmt im Sinne steigender Acidität von den Kresolen zu den Nitrophenolen zu.

Eine Ausnahme in der Reihe der Phenole bilden die Äther des *o*-Nitrophenols, die nur in geringen Ausbeuten erhalten werden. Die Ursache dafür liegt vermutlich im letzten Reaktionsschritt. Bei der nucleophilen Substitution können elektronische und sterische Effekte der Substituenten die Reaktivität beeinflussen. Der elektronische Faktor kann beim *o*-Nitrophenol ausgeklammert werden, da elektronenanziehende Substituenten, wie Versuche mit *m*- und *p*-Nitrophenol zeigen, die Reaktion an sich begünstigen. Die Abnahme der Reaktionsbereitschaft ist also vermutlich auf eine sterische Hinderung zurückzuführen. Durch die benachbarte Nitrogruppe ist das reaktionsfähige Zentrum im Isoharnstoffäther wahrscheinlich teilweise sterisch blockiert und dem Alkohol auf diese Weise der Angriff von der Seite des Orthosubstituenten verwehrt. Die sterische Hinderung ist beim *o*-Nitrophenol mit der sperrigen NO₂-Gruppe naturgemäß besonders groß, aber auch das Guajacol und das *o*-Kresol zeigen den gleichen Effekt.

Der sterische Faktor dürfte auch der Grund dafür sein, daß Versuche, Phenol mit Propanol-(2) oder tert. Butanol umzusetzen, erfolglos bleiben. Der sekundäre und tertiäre Alkohol sind vermutlich bei der Annäherung an das Reaktionszentrum durch ihre Verzweigung sterisch stärker behindert als die primären Alkohole. Bei den Umsetzungen mit primären Alkoholen zeichnet sich der Benzylalkohol gegenüber dem Allyl- und Methylalkohol durch eine erhöhte Reaktionsbereitschaft aus.

Der Einfluß des Lösungsmittels auf den Reaktionsablauf wird in verschiedenen Solventien untersucht. Wie sich bei der Darstellung des β -Naphthylbenzyläthers in Benzol und Acetonitril zeigt, ist die Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Lösungsmittels nicht abhängig. Dagegen wirken Protonenacceptoren, wie das basische Pyridin, aber auch Äther und Dioxan auf den Reaktionsablauf hemmend. Die niedrigen Ausbeuten sind wahrscheinlich auf die Anlagerung von Protonen an ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs bzw. Stickstoffs zurückzuführen. Dadurch stehen für die Umsetzungen nach den Gln. (1) und (7) weniger freie Protonen zur Verfügung, so daß das Gleichgewicht weiter nach links verschoben wird. Entsprechende Beobachtungen haben KHORANA und Mitarbb.⁴⁾ bei Umsetzungen von Säuren mit Carbodiimiden bei Gegenwart von tertiären Aminen gemacht.

Der Versuch, die Ätherbildung durch Temperaturerhöhung zu beschleunigen, verläuft wenig zufriedenstellend. Die Umsetzung von β -Naphthol mit Benzylalkohol

liefert nach 48stdg. Erhitzen in Dioxan zwar 14% β -Naphthylbenzyläther, doch wird der Wert dieser Reaktionsbeschleunigung durch die Bildung von Nebenprodukten geschmälert. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen F. ZETZSCHE und A. FREDRICH³⁾, die bei der Darstellung des Benzoessäuremethylesters mittels Carbodiimids ebenfalls ein Nebenprodukt erhielten. Dagegen können nach Patenten von E. SCHMIDT und R. SCHNEGG³⁾ eine Anzahl von Carbonsäureestern bei höheren Temperaturen mit sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

Bei der Umsetzung von nahezu äquimolaren Mengen Phenol und primärem Alkohol ist grundsätzlich mit einem Reaktionsgemisch aus den zwei möglichen symmetrischen Äthern und dem unsymmetrischen Arylalkyläther zu rechnen. Bemerkenswert ist deshalb die Tatsache, daß bei den durchgeführten Versuchen allein die Bildung der unsymmetrischen Äther beobachtet wird. Eine Dialkylätherbildung würde nach dem Reaktionsschema das intermediäre Auftreten eines *O*-Alkylisoharnstoffäthers voraussetzen. *O*-Alkylisoharnstoffäther können nach KHORANA und Mitarb.⁵⁾ zwar durch saure Katalyse aus Alkoholen und Dicyclohexylcarbodiimid erhalten werden, doch dürfte in diesem Falle der schwach nucleophile Alkohol mit dem Phenolatanion bei dem Angriff auf das protonierte Diimid kaum konkurrieren können. Zudem scheinen *O*-Alkylisoharnstoffäther gegenüber Alkoholen beständig zu sein, da bei den bekannten Darstellungen⁶⁾ in keinem Fall über eine gleichzeitige Dialkylätherbildung berichtet wird.

Das Ausbleiben der Diarylätherbildung dagegen dürfte auf sterische Hinderung zurückzuführen sein. Im letzten Reaktionsschritt ist die kleine CH₂-Gruppe bei der Annäherung an den Isoharnstoffäther räumlich weniger behindert als das größere aromatische Ringsystem.

Herrn Prof. Dr. R. GREWE danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung, dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Fonds der Chemischen Industrie, für die finanzielle Hilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Aryläthern nach der Carbodiimid-Methode: Die Lösung von je 0.01 Mol Phenol, Alkohol und Dicyclohexylcarbodiimid in 5 ccm absol. Methylchlorid wird in eine Ampulle eingeschmolzen und 30 Tage bei Raumtemp. der Reaktion überlassen. Danach filtriert man vom auskristallisierten *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff ab. Dem Filtrat wird durch Ausschütteln mit verd. Natronlauge das nicht umgesetzte Phenol entzogen. Anschließend wird mit verd. Salzsäure das überschüss. Carbodiimid zersetzt und filtriert; durch weiteres Ausschütteln mit 2*n* HCl werden Nebenprodukte aus der Reaktionslösung abgetrennt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand wird der Aryläther durch Destillation oder Umkristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln isoliert.

Die Identifizierung der Reaktionsprodukte erfolgt durch Vergleich der physikalischen Konstanten und IR-Spektren mit den authentischen Verbindungen. (Tab 2).

⁵⁾ J. G. MOFFAT und H. G. KHORANA, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3741 [1957].

⁶⁾ H. G. KHORANA, Canad. J. Chem. **32**, 227 [1954]; E. SCHMIDT und F. MOOSMÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **597**, 235 [1955].

Tab. 2. Übersicht über die dargestellten Äther

Substanz	Ausbeute (% d. Th.)	Eigenschaften ^{a)}	Literaturwerte
<i>m</i> -Nitrophenyl-benzyläther	63	Schmp. 56° (P)	Schmp. 55° ⁷⁾
<i>m</i> -Nitrophenyl-allyläther	45	Sdp. ₁₄ 142°	Sdp. ₈ 136—137° ⁸⁾
<i>m</i> -Nitrophenyl-methyläther	40 ^{b)}	Schmp. 37° (P)	Schmp. 38° ⁹⁾
<i>p</i> -Nitrophenyl-benzyläther	53	Schmp. 106° (Ä)	Schmp. 106° ¹⁰⁾
<i>p</i> -Nitrophenyl-allyläther	32	Sdp. ₁₁ 158°	Sdp. ₁₂ 160° ¹¹⁾
<i>p</i> -Nitrophenyl-methyläther	27	Schmp. 54° (Ä)	Schmp. 54° ¹²⁾
<i>o</i> -Nitrophenyl-benzyläther	9 ^{b, d)}	Sdp. ₁₂ 213—215°	Sdp. ₁₀ 210° ¹³⁾
<i>o</i> -Nitrophenyl-allyläther	6	Sdp. ₁₂ 154°	Sdp. ₁₂ 155° ¹¹⁾
<i>o</i> -Nitrophenyl-methyläther	6 ^{b)}	Sdp. ₁₂ 131°	Sdp. ₁₃ 132—133° ¹⁴⁾
β-Naphthyl-benzyläther	38 ^{e, f)}	Schmp. 99° (M)	Schmp. 99° ¹⁵⁾
β-Naphthyl-allyläthers ^{g)}	24	Pikrat	Pikrat
		Schmp. 98—99° (Ä)	Schmp. 98,5—99° ¹⁶⁾
β-Naphthyl-methyläther	24	Schmp. 74° (M)	Schmp. 75° ¹⁷⁾
Phenyl-benzyläther	26	Schmp. 39° (Ä)	Schmp. 39° ¹⁵⁾
Phenyl-allyläther	12	Sdp. ₁₂ 75°	Sdp. ₁₁ 73° ¹⁸⁾
Phenyl-methyläther	16 ^{b)}	Sdp. ₁₂ 46°	Sdp. ₁₂ 46° ¹⁹⁾
Phenyl-isopropyläther	0		
Phenyl-tert.-butyläther	0		
Resorcin-methyläther- benzyläther	30 ^{c)}	Sdp. ₁₂ 184—185° Schmp. 32° (P)	Sdp. ₁₄ 186° Schmp. 31—32° ²⁰⁾
Resorcin-methyläther-allyläther	19	Sdp. ₁₄ 125°	Sdp. ₁₅ 125—126° ²¹⁾
Resorcin-dimethyläther	19	Sdp. ₁₀ 94°	Sdp. ₁₂ 98—105° ²²⁾
Hydrochinon-methyläther- benzyläther	24 ^{h)}	Schmp. 74° (M)	
Hydrochinon-methyläther- allyläther	13	Sdp. ₁₁ 115°	Sdp. ₁₃ 119—120° ²¹⁾
Hydrochinon-dimethyläther	14	Schmp. 56° (M)	Schmp. 56° ²³⁾

a) P... Petroläther, M = Methanol, Ä = Äthanol.

b) Chromatographische Reinigung an Al₂O₃ (Brockmann) erforderlich.

c) Chromatographische Reinigung an Al₂O₃ (sauer) erforderlich.

d) Von den Ausgangsstoffen werden 81% *o*-Nitrophenol und 77% Dicyclohexylcarbodiimid unverändert zurückerhalten.

e) Von den Ausgangskomponenten werden 35% β-Naphthol und 29% Dicyclohexylcarbodiimid unverändert zurückerhalten.

f) Ausbeuten derselben Reaktion in Benzol: 40% d. Th.; Acetonitril: 31% d. Th.; Äther: 8% d. Th.; Dioxan: 3% d. Th.; Pyridin: 0,5% d. Th.

g) Wird als Pikrat isoliert.

h) C₁₄H₁₄O₂ (214,3) Ber. C 78,48 H 6,59 Gef. C 78,90 H 6,79.

- 7) F. ARNALL, J. chem. Soc. [London] **125**, 811 [1924].
 8) W. C. WILSON und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **45**, 528 [1923].
 9) A. BANTLIN, Ber. dtsh. chem. Ges. **11**, 2099 [1878].
 10) G. KUMPF, Liebigs Ann. Chem. **224**, 96 [1889].
 11) L. CLAISEN und O. EISLEB, Liebigs Ann. Chem. **401**, 21 [1913].
 12) F. ULLMANN, Liebigs Ann. Chem. **327**, 104 [1903].
 13) A. SIEGLITZ und H. KOCH, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 78 [1925].
 14) K. BRAND und K. W. KRANZ, J. prakt. Chem. [2] **115**, 143 [1927].
 15) W. STAEDEL, Liebigs Ann. Chem. **217**, 40 [1883].
 16) V. H. DERMER und O. C. DERMER, J. org. Chemistry **3**, 289 [1939].
 17) A. EINHORN und L. ROTHLAUF, Liebigs Ann. Chem. **382**, 237 [1911].
 18) L. CLAISEN, O. EISLEB und F. KREMERS, Liebigs Ann. Chem. **418**, 69 [1918].
 19) B. SMITH, Acta chem. scand. **10**, 1006 [1956].
 20) A. SONN und E. PATSCHKE, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1698 [1925].
 21) F. MAUTHNER, J. prakt. Chem. [2] **102**, 41 [1921].
 22) H. MEERWEIN, P. HOFMANN und F. SCHILL, J. prakt. Chem. [2] **154**, 266 [1940].
 23) R. ROBINSON und J. C. SMITH, J. chem. Soc. [London] **1926**, 392.

(Fortsetzung der Tabelle 2)

Substanz	Ausbeute (d. Th.)	Eigenschaften ^{a)}	Literaturwerte
Brenzcatechin-methyläther- benzyläther	4 c)	Schmp. 58° (Ä)	Schmp. 58—59° ²⁴⁾
Brenzcatechin-methyläther- allyläther	2 c)	Sdp. ₁₂ 112—113°	Sdp. ₁₄ 116° ¹¹⁾
Brenzcatechin-dimethyläther	2 c)	Sdp. ₇₅₅ 204—205°	Sdp. 205—206° ²⁵⁾
<i>m</i> -Tolyl-benzyläther	19	Schmp. 43° (Ä)	Schmp. 43° ¹⁵⁾
<i>m</i> -Tolyl-allyläther	11 c)	Sdp. ₁₂ 92—93°	Sdp. ₁₂ 92—94° ¹¹⁾
<i>m</i> -Tolyl-methyläther	11 c)	Sdp. ₁₁ 57°	Sdp. ₁₇ 71—72° ¹⁹⁾
<i>p</i> -Tolyl-benzyläther	15	Schmp. 41° (P)	Schmp. 41° ¹⁵⁾
<i>p</i> -Tolyl-allyläther	8 c)	Sdp. ₁₅ 101°	Sdp. ₁₂ 91° ¹¹⁾
<i>p</i> -Tolyl-methyläther	9 c)	Sdp. ₇₅₇ 173°	Sdp. 175° ²⁶⁾
<i>o</i> -Tolyl-benzyläther	3 c)	Sdp. _{0,03} 114—115°	Sdp. _{0,01} 110° ²⁷⁾
<i>o</i> -Tolyl-allyläther	1 c)	Sdp. ₁₁ 83—84°	Sdp. ₁₂ 85° ¹¹⁾
<i>o</i> -Tolyl-methyläther	1 c)	Sdp. ₁₁ 57—58°	Sdp. ₁₄ 63—64° ²⁸⁾

24) A. J. BIRCH, J. chem. Soc. [London] 1947, 102.

25) S. MARASSE, Liebigs Ann. Chem. 152, 59 [1869].

26) J. PINETTE, Liebigs Ann. Chem. 243, 32 [1888].

27) D. Y. CURTIN und M. WILHELM, J. org. Chemistry 23, 9 [1958].

28) K. v. AUWERS, Liebigs Ann. Chem. 415, 98 [1918].