

Erich Vowinkel

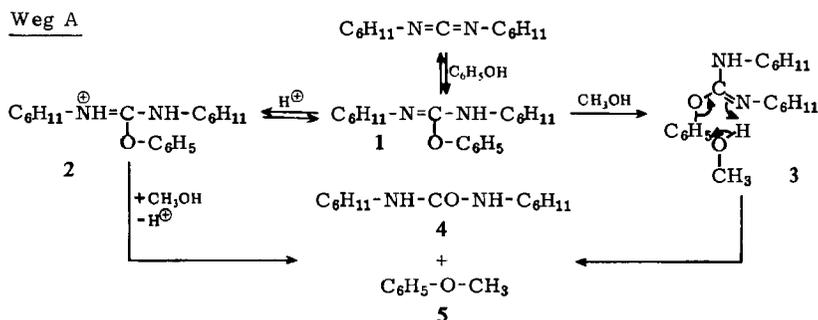
Untersuchungen zum Mechanismus der Arylalkylätherbildung nach der Carbodiimidmethode

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 28. Mai 1965)

Die Arylalkylätherbildung aus Phenolen und primären Alkoholen mittels Dicyclohexylcarbodiimid verläuft über *O*-Alkyl-isoharnstoffe. Der *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff wurde als Intermediärprodukt isoliert und anschließend mit Phenol zu Anisol umgesetzt. Untersuchungen mit ^{18}O -markiertem Phenol bestätigen diesen Reaktionsablauf.

Phenole können mit primären Alkoholen bei Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid*) zu Arylalkyläthern¹⁾ umgesetzt werden. Für den Ablauf dieser Reaktion wurde folgender Weg vorgeschlagen:



Danach wird zunächst das Phenol an das Carbodiimid zu *O*-Phenyl-isoharnstoff (1) addiert. Dieser wird dann nach Protonierung (2) durch den nucleophilen Angriff des Alkohols in den Äther (5) und *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff (4) übergeführt. Hinsichtlich des letzten Reaktionsschrittes ist aber auch ein Verlauf über 3 nach einem cyclischen 6-Ringmechanismus möglich.

Dieser Weg A entspricht dem allgemein für Kondensationsreaktionen mit DCC angenommenen Ablauf**). Auch wir hielten im Falle der Ätherbildung die primäre Addition des Phenols an das DCC für wahrscheinlich, insbesondere nachdem es uns gelungen war, die schon bei Raumtemperatur erfolgende Bildung von *N,N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenyl-isoharnstoff aus Phenol und DCC nachzuweisen.

*) Abkürzungen: DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DCH = *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff.

***) Für alle bislang bekannten Kondensationsreaktionen mittels DCC ist bezeichnend, daß als Primärschritt stets die Addition einer protonenabspaltenden Säure an das Carbodiimid angenommen wird (*M. Smith, J. G. Moffat, H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6204 (1958)). Für die Esterbildung konnten *G. Doleschall* und *K. Lempert* (*Tetrahedron Letters* [London] **1963**, 781, 1195) einen solchen Verlauf kürzlich nachweisen.

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

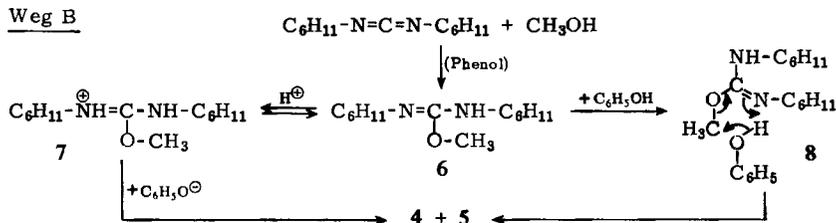
Bei einem Reaktionsablauf nach Weg A sollten *O*-Aryl-isoharnstoffe mit Alkoholen in glatter Reaktion Äther bilden. Die Umsetzung von *O*-Phenyl-isoharnstoff (**1**) mit Methanol unter Standardbedingungen *) führt aber zu einem unerwarteten Ergebnis: zwar wird Anisol gebildet, doch liegt die Ausbeute nach 1/2stdg. Reaktion nur bei 23%, während unter gleichen Bedingungen in „direkter Umsetzung“ **) aus Phenol, Methanol und DCC 32% Äther gebildet werden. Verlängerung der Reaktionszeit führt zu einer Angleichung der Werte; so werden beispielsweise nach 90 Min., ausgehend vom *O*-Phenyl-isoharnstoff, 54% Anisol isoliert, bei direkter Umsetzung 58%.

Diese Befunde schließen einen Reaktionsablauf über **3** aus, da dieser für die im Anfang verzögerte Reaktion keine Erklärung erlaubt. Ein Ablauf über **2** könnte aber erfolgen, wenn man annimmt, daß der *O*-Phenyl-isoharnstoff unter den Reaktionsbedingungen bereits teilweise in Phenol und DCC zerfällt. Das entstehende Phenol kann dann die Rolle des erforderlichen Protonendonators übernehmen (1→2).

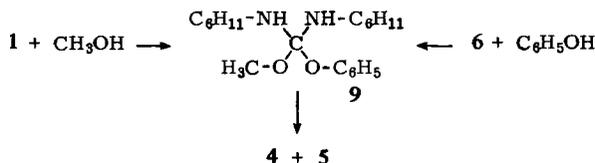
Infrarotspektroskopisch kann der vermutete Zerfall des *O*-Phenyl-isoharnstoffs bestätigt werden. Einige Minuten nach Reaktionsbeginn zeigen sich im IR-Spektrum neben den Banden des *O*-Phenyl-isoharnstoffs die OH-Bande bei 3610/cm und die N=C=N-Bande bei 2118/cm, die sich im weiteren Verlaufe der Umsetzung verstärken. Nach 90 Min. ist der weitaus größte Teil des *O*-Phenyl-isoharnstoffs zerfallen.

Zu diesem Zeitpunkt entsprechen die Bedingungen also weitgehend denen der direkten Umsetzung, ein Ergebnis, das nicht als Bestätigung des Weges A gewertet werden kann.

Als weitere Möglichkeiten sind daher die Wege B und C in Betracht zu ziehen:



Weg C



Nach Weg B wird an das Carbodiimid primär der Alkohol angelagert. Der gebildete *O*-Methyl-isoharnstoff (**6**) kann dann mit Phenol entweder nach einem cyclischen (**8**) oder einem ionischen (**7**) Mechanismus zu Anisol und DCH weiterreagieren.

*) 100°, ohne Lösungsmittel in einem Glas eingeschmolzen.

**) Im Folgenden wird unter „direkter Umsetzung“ stets die von Phenol, Methanol und DCC ausgehende Reaktion verstanden.

Eine dritte Möglichkeit eröffnet der Weg C, der die Anlagerung des Phenols an den *O*-Methyl-isoharnstoff (6) bzw. des Alkohols an den *O*-Phenyl-isoharnstoff (1) annimmt, so daß in jedem Fall das Zwischenprodukt 9 entsteht, das dann in den Äther (5) und DCH (4) zerfällt*).

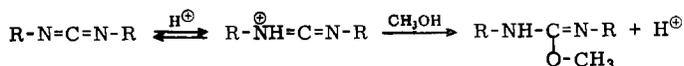
Das Schlüsselprodukt des Weges B ist der *O*-Methyl-isoharnstoff (6). Da 6 bei 100° beständig ist²⁾, sollte es möglich sein, es, falls der darauffolgende Schritt nicht sehr schnell abläuft, in der Reaktionslösung nachzuweisen. Zur Isolierung der Zwischenprodukte wird daher die Reaktion bei einem Umsetzungsgrad von 50–60% (bezogen auf Anisol) unterbrochen. Durch fraktionierte Oxalatfällung können in der Tat neben 1% *O*-Phenyl-isoharnstoff 8% *O*-Methyl-isoharnstoff abgetrennt werden.

Analog zum eingangs beschriebenen Versuch zu Weg A wird nun der *O*-Methyl-isoharnstoff unter Standardbedingungen mit Phenol umgesetzt: Die Anisolbildung erfolgt glatt, nach 30 Min. bereits zu 76%. Außerdem werden 78% DCH sowie 17% *O*-Methyl-isoharnstoff und 14% Phenol isoliert. Eine Rückspaltung des *O*-Methyl-isoharnstoffs in DCC und Methanol findet — infrarotspektroskopisch überprüft — unter den Reaktionsbedingungen nicht statt.

Das Ergebnis dieser Umsetzung ist ein entscheidender Hinweis dafür, daß die Ätherbildung über den *O*-Methyl-isoharnstoff als Intermediärprodukt abläuft. Die Reaktionsprodukte sind die gleichen wie bei der direkten Umsetzung, nur verläuft die Reaktion — ausgehend von der Zwischenverbindung — schneller. Weg A scheidet damit aus.

Für die Wege B und C ist die Bildung der *O*-Alkyl-isoharnstoffe Voraussetzung. Wie unsere experimentellen Befunde ergeben, reichen aber die Standardbedingungen für eine direkte Anlagerung der Alkohole an das DCC nicht aus: beim Erhitzen auf 100° können aus der Umsetzung von Methanol mit DCC nach 1.5 Stdn. lediglich 2% *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff isoliert werden**). Bei der direkten Umsetzung unter gleichen Bedingungen müssen dagegen 66% entstehen, da neben 8% *O*-Methyl-isoharnstoff 58% Anisol gefunden werden. Durch Basen³⁾, Säuren⁴⁾ oder Kupfer(I)-chlorid²⁾ kann die Addition von Alkoholen an Carbodiimide jedoch katalysiert werden. Im Falle der Äthersynthese ist das Phenol der Katalysator.

Für die säurekatalysierte Anlagerung von Alkoholen an Carbodiimide schlagen *Khorana* und *Mitarbb.*⁵⁾ einen ionischen Mechanismus vor:



*) Dieser Mechanismus entspricht dem der Umsetzung von Alkoxyacetylenen mit Carbonsäuren zu Säureanhydriden (*H. H. Wasserman* und *P. S. Wharton*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1411 (1960)).

***) *F. Lengfeld* und *J. Stieglitz* (*Ber. dtsh. chem. Ges.* **27**, 926 (1894)) erhielten demgegenüber beim Erhitzen von Diphenylcarbodiimid mit Äthanol auf 160–190° nach 3–4 Stdn. den *O*-Äthyl-*N,N'*-diphenyl-isoharnstoff quantitativ.

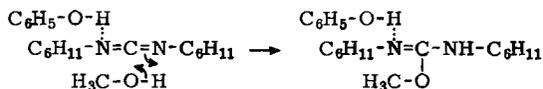
2) *E. Schmidt* und *F. Moosmüller*, *Liebigs Ann. Chem.* **597**, 235 (1955).

3) *J. Stieglitz*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **28**, 573 (1895).

4) *J. G. Moffat* und *H. G. Khorana*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3741 (1957).

5) *M. Smith*, *J. G. Moffat* und *H. G. Khorana*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6204 (1958).

Ein solcher Reaktionsablauf kann bei der phenolkatalysierten Bildung des *O*-Methylisoharnstoffs allerdings nicht angenommen werden, da das nur schwach nucleophile Methanol bei der Anlagerung an das protonierte Carbodiimid kaum mit dem Phenolat-Anion konkurrieren kann. Es wird vielmehr vermutet, daß zunächst das Carbodiimid mit dem Phenol über eine Wasserstoffbrückenbindung ein Assoziat bildet, wodurch die Carbodiimidbindung polarisiert wird^{*)}, was den nucleophilen Angriff des Methanols erleichtert.



Die Ergebnisse der oben beschriebenen Untersuchungen können durch Umsetzungen mit [¹⁸O]Phenol bestätigt werden. Bei einem Verlauf nach Weg A ist damit zu rechnen, daß ¹⁸O nur im DCH, bei Ablauf nach Weg B nur im Anisol auftritt. Allerdings bleibt in beiden Fällen der Weg C offen, falls nämlich der intramolekulare Zerfall von **9** ausschließlich in *einer* Spaltungsrichtung erfolgen sollte.

Bei der Umsetzung von [¹⁸O]Phenol (4,9% ¹⁸O) mit DCC und Methanol ergibt sich für die Produkte folgende Isotopenverteilung:

Isotopenverteilung bei der Ätherbildung

Verbindung	% Moleküle mit ¹⁸ O ^{*)}		Gef.
	Theoret. nach Weg A	Theoret. nach Weg B	
Anisol	0	4,9	4,9
DCH	4,9	0	0,3

^{*)} Der ¹⁸O-Gehalt der Reaktionsprodukte wurde massenspektrometrisch bestimmt, indem die Intensität des größten Massenpeaks mit dem um zwei Einheiten höheren verglichen wurde. In allen Fällen wurden nicht-markierte Verbindungen als Standard benutzt.

Das Ergebnis dieses Versuches spricht eindeutig für einen Reaktionsablauf nach den Wegen B oder C. Der geringe ¹⁸O-Gehalt von DCH liegt innerhalb der Fehlergrenze. (Ein Kontrollversuch, ausgehend vom *O*-Methylisoharnstoff und [¹⁸O]Phenol (4,9% ¹⁸O) ergibt nahezu die gleiche Isotopenverteilung: Anisol 4,7%, DCH 0,2%.) Er bedeutet allenfalls, daß bei einem Ablauf nach Weg C die intramolekulare Spaltung von **9** zu 94% unter Öffnung der C₆H₅O-C-Bindung und zu 6% unter Öffnung der H₃CO-C-Bindung eintritt. Weg A kann also auch auf Grund dieses Versuches ausgeschlossen werden ^{**)}.

Ich danke der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dr. *W. Meise*, Farbenfabriken Bayer, für die massenspektrometrischen Untersuchungen.

^{*)} Ein solches Assoziat läßt sich im IR-Spektrum einer Lösung von Phenol und DCC in CCl₄ nachweisen. Es zeigt eine breite Assoziationsbande bei 3320/cm, die mit einer Intensitätsabnahme der phenolischen OH-Bande bei 3610/cm gekoppelt ist.

^{**)} Nach Abschluß unserer Arbeiten erfahre ich, daß *F. L. Bach* analoge Untersuchungen mit [¹⁸O]Äthanol durchgeführt hat (*J. org. Chemistry* **30**, 1300 (1965)); seine Befunde schließen gleichfalls einen Reaktionsablauf nach Weg A aus und stehen somit in guter Übereinstimmung mit meinen Ergebnissen.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von *N.N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenyl-isoharnstoff mit Methanol: 5.97 g (20.0 mMol) *N.N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenyl-isoharnstoff⁶⁾ und 0.983 g (30.0 mMol) Methanol werden unter Standardbedingungen (*) S. 43) 90 Min. erhitzt. Man läßt abkühlen, gibt Äther zu und filtriert den *DCH* ab, 2.44 g (55%), Schmp. 229° (aus Methanol) (Lit.⁷⁾: 229–230°). Zur Abtrennung des Anisols wird die eingeeengte Lösung an Kieselgel chromatographiert. Beim Eluieren mit Methylchlorid/*n*-Pentan (1 : 4) erscheint der Phenoläther in der ersten Fraktion. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 1.17 g (54%) Anisol, Sdp.₁₂ 46° (Lit.⁸⁾: Sdp.₁₂ 46°).

Bei der gleichen Umsetzung werden nach 30 Min. 23% Anisol isoliert.

Umsetzung von Phenol und Methanol mittels *DCC*: 10.30 g (50.0 mMol) *DCC*, 4.70 g (50.0 mMol) Phenol und 3.70 g (120 mMol) Methanol werden 90 Min. unter Standardbedingungen erhitzt. Zu dem erhaltenen Reaktionsgemisch gibt man Äther und filtriert den *DCH* ab, aus Methanol 6.63 g (59%) vom Schmp. 229°⁷⁾. Das Filtrat wird sodann in zwei Hälften geteilt.

Die erste Hälfte wird eingeeengt und an Kieselgel mit Methylchlorid/*n*-Pentan (1 : 4) chromatographiert. Man erhält 1.56 g (58%) Anisol, Sdp.₁₂ 46°.

Die zweite Hälfte wird mit 2 ccm Eisessig versetzt. Nach einer Stde. filtriert man den *DCH* ab, wäscht die Ätherphase mit 2 *n* NaOH und anschließend mit Wasser. Zu der über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung gibt man unter Rühren langsam eine Lösung von 2.5 g Oxalsäure · 2 H₂O in 300 ccm Äther. Nach 20 Min. wird abgesaugt und der Oxalatniederschlag zweimal aus Methanol/Äther umgefällt: 722 mg *O*-Methyl-*N.N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff-oxalat vom Schmp. 138–140° (Zers.).

C₁₄H₂₇N₂O]C₂HO₄ (328.4) Ber. C 58.80 H 8.63 N 8.90 Gef. C 58.51 H 8.59 N 8.53

Das Oxalat wird mit verd. Natronlauge zersetzt und der Isoharnstoff in Äther aufgenommen. Nach Waschen der Ätherlösung mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Abdampfen und Destillation erhält man 459 mg (8%) *O*-Methyl-*N.N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff. Sdp._{0.05} 86°; Schmp. 35–36° (Lit.²⁾: 35–36°).

Das Filtrat der Oxalatfällung wird auf ca. 30 ccm eingeeengt, der ausflockende Niederschlag nach 6 Stdn. abgesaugt, in verd. Natronlauge gelöst und die Lösung dann mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Lösen des Rückstandes in Isopropylalkohol wird eine gesätt. Lösung von Pikrinsäure in Isopropylalkohol zugegeben. Man erhält 121 mg (1%) *N.N'*-Dicyclohexyl-*O*-phenyl-isoharnstoff-pikrat vom Schmp. 157–158° (Zers.)⁶⁾.

Die gleiche Umsetzung liefert bei einer Reaktionsdauer von 30 Min. 32% Anisol und 34% *DCH*.

Umsetzung von *O*-Methyl-*N.N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff mit Phenol: 4.76 g (20.0 mMol) *O*-Methyl-*N.N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff²⁾ und 1.88 g (20.0 mMol) Phenol werden unter Standardbedingungen 30 Min. erhitzt. Zu dem erkalteten Reaktionsgut gibt man Äther und filtriert vom *DCH* ab, 3.48 g (78%) vom Schmp. 229° (Methanol).

Das Filtrat wird halbiert, die erste Hälfte eingeeengt und anschließend an Kieselgel mit Methylchlorid/*n*-Pentan (1 : 4) chromatographiert. Aus der ersten Fraktion werden 820 mg (76%) Anisol isoliert. Sdp.₁₀ 43°.

⁶⁾ E. Vowinkel, Chem. Ber. **96**, 1702 (1963).

⁷⁾ A. Skita und H. Rolfes, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1248 (1920).

⁸⁾ B. Smith, Acta chem. scand. **10**, 1006 (1956).

Die zweite Hälfte wird dreimal mit 2*n* NaOH ausgeschüttelt, die wäſſr. Phase angesäuert und das nicht umgesetzte Phenol mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, aus dem 128 mg (14%) Phenol gewonnen werden. Die Ätherphase wird gewaschen, getrocknet und mit 700 mg Oxalsäure·2 H₂O in 120 ccm Äther versetzt. Das Oxalat wird zweimal aus Methanol/Äther umgefällt: 560 mg (17%) *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff-oxalat vom Schmp. 138 bis 140° (Zers.).

Umsetzung von Methanol mit DCC: Die Lösung von 5.15 g (25 mMol) DCC und 3.20 g Methanol (100 mMol) wird unter Standardbedingungen 1.5 Stdn. erhitzt. Nach Erkalten wird das Reaktionsgut in Äther gelöst und — nach Zusetzen von 3.5 ccm Eisessig unter Kühlung — der DCH nach einer Stde. abgetrennt. Das Filtrat schüttelt man mit 2*n* NaOH und anschließend mit Wasser aus. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wird auf ca. 3 ccm eingengt und der *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff durch eine Lösung von 0.3 g Oxalsäure·2 H₂O in 70 ccm Äther als Oxalat gefällt. Aus Methanol/Äther 149 mg (2%) *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff-oxalat vom Schmp. 138—140° (Zers.).

Versuche mit [¹⁸O]Phenol

1. Eine Mischung von 188 mg [¹⁸O]Phenol (4.9% ¹⁸O), 458 mg DCC und 153 mg Methanol werden unter Standardbedingungen 24 Stdn. erhitzt. Zum erkalteten Reaktionsgut werden 2 ccm Methylenchlorid zugesetzt, der DCH abfiltriert und dreimal mit 1.5 ccm Methylenchlorid gewaschen: 426 mg (95%). Die verbleibende Methylenchloridphase wird eingengt und an Kieselgel mit Methylenchlorid/*n*-Pentan (1 : 4) chromatographiert. Das Lösungsmittel wird abgedampft. Das verbleibende Anisol und der DCH — zuvor zweimal aus Methanol umkristallisiert — werden massenspektrometrisch untersucht.

2. Eine Mischung von 186 mg [¹⁸O]Phenol (4.9% ¹⁸O) und 610 mg *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff werden unter Standardbedingungen 24 Stdn. erhitzt. Bei der Aufarbeitung wie vorstehend werden 429 mg DCH (98%) isoliert. Das Anisol wird nach Abdampfen des Lösungsmittels direkt, der DCH nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol massenspektrometrisch untersucht.

Die *Massenspektren* wurden mit einem Massenspektrometer CH 4 der Atlas-Werke, Bremen, aufgenommen. Anisol und Phenol wurden gasförmig in die Ionenquelle gebracht, der DCH als Festsubstanz direkt darin verdampft.

[251/65]