

Erich Vowinkel

Darstellung von Arylalkyläthern mittels *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

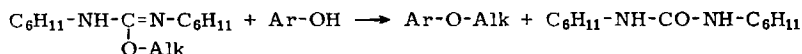
(Eingegangen am 9. November 1965)

O-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe reagieren mit Phenolen zu Arylalkyläthern. Im Falle der Umsetzung von *O*-tert.-Butyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff mit Phenol werden außer dem tert.-Butylphenyläther 2- und 4-tert.-Butyl-phenol gebildet.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Arylalkylätherbildung nach der Carbodiimid-Methode fanden wir, daß als Intermediärprodukte *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe auftreten¹⁾. Dieser Befund veranlaßte uns, die leicht zugänglichen *O*-Alkyl-isoharnstoffe selbst als Ausgangsverbindungen bei der Phenoläthersynthese einzusetzen, da auf diese Weise die *O*-Aryl-isoharnstoffbildung²⁾ als Nebenreaktion ausgeschaltet werden kann und somit höhere Ausbeuten sowie kürzere Reaktionszeiten zu erwarten waren.

Für die Darstellung der *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe benutzten wir die Methode von E. Schmidt und Moosmüller³⁾, bei der die Addition von Alkoholen an Carbodiimide durch Kupfer(I)-chlorid katalysiert wird. Hinsichtlich der Aufarbeitung wurde das Verfahren modifiziert, indem das Kupfer(I)-chlorid vor der Destillation der Isoharnstoffäther durch Filtrieren über Aluminiumoxid entfernt wurde. Auf diese Weise konnten wir eine Rückspaltung der Isoharnstoffäther, wie sie bei hoher Temperatur in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid in einigen Fällen eintritt, weitgehend verhindern. Primäre und sekundäre Alkohole geben dann mit Dicyclohexylcarbodiimid *) Isoharnstoffäther in sehr guten Ausbeuten. Der *O*-tert.-Butyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff dagegen wird zwar gebildet, konnte jedoch trotz dieser Maßnahme bei der Destillation im Hochvakuum nicht unzersetzt erhalten werden.

Zur Darstellung der Arylalkyläther setzten wir die *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe ohne Lösungsmittel bei 100° mit Phenolen um und erhielten die entsprechenden Arylalkyläther in sehr guten Ausbeuten und ausgezeichneter Reinheit (Tab. 1).



*) Abkürzung: DCCI = Dicyclohexylcarbodiimid.

1) E. Vowinkel, Chem. Ber. **99**, 42 (1966).

2) E. Vowinkel, Angew. Chem. **75**, 377 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 218 (1963).

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

Zur Vereinfachung der Methode kann man aber auch auf die Isolierung der *O*-Alkyl-isoharnstoffe verzichten und diese sofort in einem „Eintopfverfahren“ mit den Phenolen weiterreagieren lassen. Die nach dieser Variante erhaltenen Ausbeuten stehen hinter denen des zweistufigen Verfahrens kaum zurück (in Tab. 1 in Klammern gesetzt).

Tab. 1. Darstellung von Arylalkyläthern aus Phenolen und *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffen

	% Ausb.
Methylphenyläther	91 (88) *
Äthylphenyläther	85
Propylphenyläther	81
Butylphenyläther	80
Phenylbenzyläther	96 (91) *
Isopropylphenyläther	82
Methyl- <i>o</i> -tolyl-äther	88
Methyl- <i>p</i> -tolyl-äther	90 (87) *
Methyl-[2.4-dimethyl-phenyl]-äther	87
Methyl-[2.6-dimethyl-phenyl]-äther	76
Hydrochinondimethyläther	93 (89) *
Brenzcatechindimethyläther	86
Methyl- β -naphthyl-äther	95 (90) *
<i>p</i> -Methoxy-acetophenon	95
tert.-Butylphenyläther	(31) *

*) Ausbeuten nach dem Eintopfverfahren.

In jedem Fall liegen die Ausbeuten höher als bei der entsprechenden direkten Umsetzung von Phenol, Alkohol und DCCI⁴⁾.

Um einen Einblick in die Reaktivität der einzelnen Komponenten zu erhalten, unterbrachen wir in einer weiteren Versuchsreihe die Umsetzung nach 30 Min. (Tab. 2, Versuchsteil). Aus dem Umsetzungsgrad zu diesem Zeitpunkt ist ersichtlich, daß elektronenanziehende Substituenten am Phenol die Ätherbildung begünstigen, während Elektronendonatorgruppen sie verzögern. Wie sich beim Vergleich der verschiedenen Methylphenole ergibt, ist die Reaktion gegen sterische Effekte empfindlich: die relativ kleine Methylgruppe in *ortho*-Stellung erschwert die Reaktion bereits wesentlich. Hinsichtlich der *O*-Alkyl-isoharnstoffe nimmt die Bildungsgeschwindigkeit der Äther mit zunehmender Kettenlänge ab. Beim Übergang von der Methyl- zur Äthylgruppe ist die Abstufung erheblich, bei den höheren Gliedern nur noch gering.

Überraschend glatt verläuft die Bildung des Isopropylphenyläthers, der bei der „direkten Umsetzung“ nur zu 23% anfällt.

Alkylierung von Phenol durch *O*-tert.-Butyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff

Für die Darstellung des tert.-Butylphenyläthers ist das „Eintopfverfahren“ die gegebene Methode, da sich hier die Isolierung des *O*-tert.-Butyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffs erübrigt. Die Umsetzung zum Phenoläther brachte aber ein zunächst unerwartetes Ergebnis: Beim Zugeben des Phenols erfolgt die Reaktion schon bei

⁴⁾ Wird im folgenden als „direkte Umsetzung“ bezeichnet.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der O-Alkyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoffe: Bei der Methode von E. Schmidt und Moosmüller³⁾ erweist es sich als zweckmäßig, die Umsetzungen bei 50–60° durchzuführen, um die Reaktionszeiten in Grenzen zu halten. Das Ende der Reaktion wird daran erkannt, daß dann die N=C=N-Bande bei 2118/cm im IR-Spektrum nicht mehr vorhanden ist. Zur Abtrennung des Kupfer(I)-chlorids wird das Rohprodukt in Petroläther über Al₂O₃ (nach Brockmann) filtriert und mit Petroläther ausgewaschen. Nach Abdampfen des Petroläthers wird der verbleibende Rückstand destilliert.

O-Äthyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff: Aus 2.53 g Äthanol, 10.33 g Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) und 100 mg Kupfer(I)-chlorid werden nach 6 Stdn. 12.56 g (99%) des Isoharnstoffs erhalten. Sdp._{0.003} 78°, n_D^{20} 1.4911.

C₁₅H₂₈N₂O (252.4) Ber. C 71.38 H 11.18 N 11.10 Gef. C 70.71 H 11.04 N 11.18

O-Äthyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff-oxalat: Schmp. 153° (Zers.) (aus Äthanol).

C₁₅H₂₈N₂O · 3/2(CO₂H)₂ (387.5) Ber. C 55.79 H 8.06 N 7.23 Gef. C 55.82 H 8.07 N 7.34

O-Propyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff: Aus 3.35 g Propanol-(1), 10.33 g DCCI und 100 mg Kupfer(I)-chlorid nach 15 Stdn. Ausb. 12.70 g (96%), Sdp._{0.008} 98°, n_D^{20} 1.4890.

C₁₆H₃₀N₂O (266.4) Ber. C 72.13 H 11.35 N 10.52 Gef. C 72.31 H 11.42 N 10.58

O-Propyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff-oxalat: Schmp. 153° (Zers.), aus Propanol-(2).

C₁₆H₃₀N₂O · (CO₂H)₂ (356.5) Ber. C 60.65 H 9.05 N 8.76 Gef. C 60.74 H 9.07 N 8.06

O-Butyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff: Aus 4.08 g Butanol-(1), 10.33 g DCCI und 100 mg Kupfer(I)-chlorid nach 15 Stdn. Ausb. 13.18 g (94%), Sdp._{0.005} 112°, n_D^{20} 1.4877.

C₁₇H₃₂N₂O (280.4) Ber. C 72.80 H 11.50 N 9.99 Gef. C 72.46 H 11.42 N 10.13

O-Benzyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff: Aus 5.66 g Benzylalkohol, 10.33 g DCCI und 100 mg Kupfer(I)-chlorid nach 24 Stdn. Ausb. 14.43 g (92%), Sdp. 130° (Luftbad)/0.0001 Torr, n_D^{20} 1.5325.

C₂₀H₃₀N₂O (314.5) Ber. C 76.39 H 9.62 N 8.91 Gef. C 76.38 H 9.42 N 9.10

O-Isopropyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff: Aus 9.94 g Propanol-(2), 30.94 g DCCI und 300 mg Kupfer(I)-chlorid nach 6 Stdn. Ausb. 38.48 g (96%), Sdp._{0.005} 86°, n_D^{20} 1.4843.

C₁₆H₃₀N₂O (266.4) Ber. C 72.13 H 11.35 N 10.52 Gef. C 71.94 H 11.48 N 10.55

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Arylalkyläther

a) Je 50 mMol Phenol und O-Alkyl-N,N'-dicyclohexyl-isoharnstoff werden — in einem Glase eingeschmolzen — auf 100° erhitzt (Reaktionsdauer siehe Tab. 2). Das Reaktionsgemisch wird dann zur Abtrennung des Phenoläthers an Aluminiumoxid (nach Brockmann) oder Kieselgel chromatographiert. Beim Eluieren mit den in Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln erscheinen die Äther in der ersten Fraktion. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels geben die kristallinen Äther sofort den richtigen Schmp.; die flüssigen Äther werden destilliert.

b) „Eintopfverfahren“: Je 50 mMol Alkohol und DCCI werden mit einer Spatelspitze Kupfer(I)-chlorid versetzt und bei 50–60° 24 Stdn. magnetisch gerührt. Dann fügt man 50 mMol des betreffenden Phenols hinzu und erhitzt auf 100° (Reaktionsdauer siehe Tab. 2). Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a).

Tab. 2. Dargestellte Arylalkyläther

Äther ^{a)}	% Ausb.			Schmp.	Sdp./Torr	n_D^{20}
	30 Min.	(Stdn.)	Eintopf-Verf.			
Methylphenyläther (A)	76	91 (10)	88		46°/13 46°/12 ^{b)}	1.5168 1.5172 ^{c)}
Äthylphenyläther (A)	29	85 (16)			57–58°/12 55°/10 ^{b)}	1.5073 1.5076 ^{c)}
Propylphenyläther (A)	12	81 (24)			71°/11 188°/755 189.3°/760 ^{c)}	1.5013 1.5014 ^{c)}
Butylphenyläther (A)	10	80 (24)			88°/12 88°/9.5 ^{d)}	1.4971 1.4978 ^{d)}
Phenylbenzyläther (A)	88	96 (4)	91	39–40° 39° ^{e)}		
Isopropylphenyläther (A)	27	82 (24)			62°/12 175°/755 176.8° ^{c)}	1.5275 1.5276 ^{c)}
Methyl- <i>o</i> -tolyl-äther (A)	27	88 (16)			64°/16 68°/18 ^{b)}	1.5176 1.5178 ^{c)}
Methyl- <i>p</i> -tolyl-äther (A)	55	90 (10)	87		66–67°/15 174°/758 176.7°/760 ^{c)}	1.5122 1.5123 ^{c)}
Methyl-[2.4-dimethyl-phenyl]- äther (A)	11	87 (24)			74–75°/12 191–192°/755 191.5°–192°/755.5 ^{f)}	1.5149
Methyl-[2.6-dimethyl-phenyl]- äther (A)	4	76 (24)			68°/13 72°/15 ^{b)}	1.5031
Hydrochinondimethyläther (B)	57	93 (14)	89	56° 56° ^{g)}		
Brenzcatechindimethyläther (C)	17	86 (20)		22–23° 22.5° ^{h)}	101°/20 204°/758 205–206°/760 ^{h)}	
Methyl- β -naphthyl-äther (A)	88	95 (4)	91	75° 75° ⁱ⁾		
<i>p</i> -Methoxy-acetophenon (D)	89	95 (1.5)		38–39° 38–39° ^{j)}		

a) Chromatographische Aufarbeitung: (A) an Kieselgel mit Methylenchlorid/*n*-Pentan (1:4), (B) an Kieselgel mit Methylenchlorid/*n*-Pentan (1:1), (C) an Al₂O₃ (nach Brockmann) mit Methylenchlorid/*n*-Pentan (1:1), (D) an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (100:1).

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

c) *W. T. Olson, H. F. Hipsher, C. M. Buess, I. A. Goodman, I. Hart, J. H. Lamnek* und *L. C. Gibbons*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2451 (1951).

d) *F. Drahowzal* und *D. Klamann*, Mh. Chem. **82**, 588 (1951).

e) *W. Staedel*, Liebigs Ann. Chem. **217**, 40 (1885).

f) *R. Schiff*, Liebigs Ann. Chem. **234**, 300 (1886).

g) *R. Robinson* und *J. C. Smith*, J. chem. Soc. [London] **1926**, 392.

h) *S. Marasse*, Liebigs Ann. Chem. **243**, 32 (1888).

i) *A. Einhorn* und *L. Rothlauf*, Liebigs Ann. Chem. **382**, 237 (1911).

j) *L. Gattermann, R. Ehrhardt* und *H. Maisch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **23**, 1199 (1890).

Umsetzung von *O*-*tert*-Butyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff mit Phenol

a) Aufklärung der Reaktionsprodukte: 12.2 g *tert*-Butylalkohol, 30.4 g DCCI und 300 mg Kupfer(I)-chlorid werden 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt im Wasserbad

auf 5° ab und gibt unter kräftigem Rühren 12.5 g *Phenol* hinzu. Es erfolgt eine heftige Reaktion. Das dabei entstehende Gas wird in eine Lösung von 5 ccm *Brom* in 150 ccm Methylchlorid eingeleitet (Bromprodukt).

Zu dem Reaktionsgut im Kolben gibt man 100 ccm Methylchlorid, filtriert nach 10 Min. vom Dicyclohexylharnstoff und Kupfer(I)-chlorid ab und wäscht den Rückstand gründlich mit Methylchlorid aus. Das Filtrat wird 4mal mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt (alkalische Phase) und anschließend mit Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Methylchloridphase wird eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (n-Pentan/Methylchlorid 4:1).

Aus der ersten Fraktion erhält man bei der Destillation 4.85 g (24%) *tert.-Butylphenyläther*. Sdp.₁₁ 68–69°, n_D^{20} 1.4878 (Lit.⁷): Sdp.₁₁ 70–71°, n_D^{20} 1.4880).

$C_{10}H_{14}O$ (150.2) Ber. C 79.95 H 9.39 Gef. C 80.01 H 9.50

Die zweite Fraktion ergibt bei der Destillation bei 97°/13 Torr 752 mg (3.8%) *2-tert.-Butyl-phenol*, n_D^{20} 1.5236 (Lit.⁸): Sdp.₃₀ 120°, n_D^{20} 1.5239).

$C_{10}H_{14}O$ (150.2) Ber. C 79.95 H 9.39 Gef. C 79.30 H 9.41

Die wäbr.-, „alkalische“ Phase wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und 3 mal mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wird die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 30 ccm Petroläther unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert Phenol aus. Es wird abfiltriert und das Filtrat auf ca. 5 ccm eingedampft. Beim Stehenlassen im Kühlschränk kristallisiert abermals Phenol aus. Man filtriert, dampft das Lösungsmittel ab und löst den Rückstand unter Erwärmen in 5 ccm Wasser. Beim Abkühlen scheidet sich *4-tert.-Butyl-phenol* aus; aus Petroläther 57 mg (0.3%) vom Schmp. 99–100° (Lit.⁹): 100°).

$C_{10}H_{14}O$ (150.2) Ber. C 79.95 H 9.39 Gef. C 79.94 H 9.12

Zur Isolierung des „Bromproduktes“ wird die Lösung mit verd. Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels werden bei der Destillation des Rückstandes bei 40–41°/13 Torr 8.62 g (30%) *1,2-Dibrom-2-methyl-propan* erhalten. n_D^{20} 1.5096 (Lit.¹⁰): Sdp.₁₆ 42°).

$C_4H_8Br_2$ (215.9) Ber. C 22.26 H 3.73 Br 74.01 Gef. C 22.33 H 3.86 Br 73.76

b) *Darstellung des tert.-Butylphenyläthers*: 12.2 g *tert.-Butylalkohol*, 30.4 g *DCCI* und 300 mg *Kupfer(I)-chlorid* werden 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 50 ccm Methylchlorid zu und läßt die Lösung unter Rühren langsam zu einer Lösung von 12.5 g *Phenol* in 20 ccm Methylchlorid tropfen (Badtemperatur 5–10°). Nach 4 Stdn. wird filtriert, der Rückstand mit Methylchlorid gewaschen, das Filtrat 4mal mit 2 n NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Aluminiumoxid (nach Brockmann) chromatographiert (n-Pentan/Methylchlorid 4:1). Aus der ersten Fraktion erhält man bei der Destillation 6.20 g (31%) *tert.-Butylphenyläther*.

⁷) S. O. Lawesson und N. C. Yang, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4230 (1959).

⁸) A. J. Kolka, J. org. Chemistry **20**, 1252 (1955).

⁹) R. S. Bowman, D. R. Stevens und W. E. Baldwin, J. Amer. chem. Soc. **79**, 87 (1957).

¹⁰) E. D. Hughes, C. K. Ingold und A. D. Scott, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1271.