

Erich Vowinkel

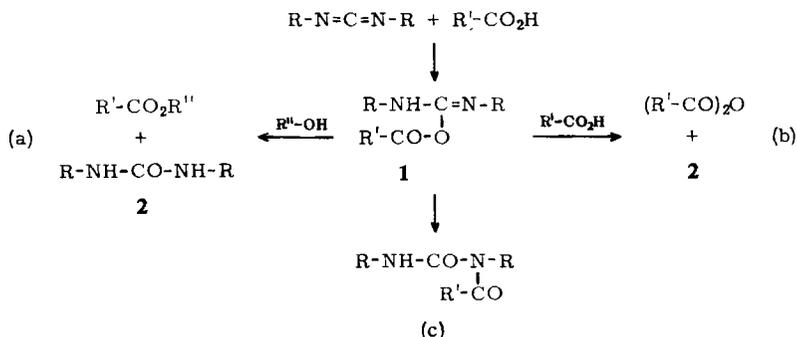
Darstellung von Carbonsäureestern mittels *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 13. Juni 1966)

O-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe reagieren mit Carbonsäuren zu Carbonsäureestern. Bei Phenolcarbonsäuren kann neben der Veresterung auch eine Alkylierung der phenolischen OH-Gruppe eintreten. Ungeschützte Alkohol- und Aminogruppen stören den Reaktionsablauf nicht.

Im Jahre 1939 fanden *Zetzsche* und *Fredrich*¹⁾, daß sich Carbonsäuren und Alkohole bei Gegenwart von Carbodiimiden unter milden Bedingungen zu Estern kondensieren lassen. Diese Reaktion verläuft nach *Khorana*²⁾ bzw. *Lempert*³⁾ intermediär über die *O*-Acyl-isoharnstoffe (**1**), die sich dann in einer Folgereaktion mit dem Alkohol weiter zum Ester umsetzen (a). Als Nebenprodukte treten dabei allerdings Säureanhydride und *N*-Acyl-harnstoffe auf, die in Konkurrenzreaktionen über die Wege b bzw. c gebildet werden.



Daher hat das Verfahren nur eine beschränkte Anwendung⁴⁾ gefunden; es wird

1) F. *Zetzsche* und A. *Fredrich*, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 1735 (1939).

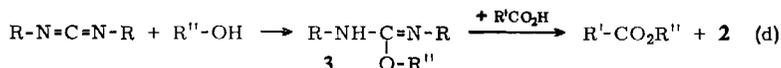
2) M. *Smith*, J. G. *Moffat* und H. G. *Khorana*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6204 (1958).

3) G. *Doleschall* und K. *Lempert*, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 1195.

4) *Farbenfabriken Bayer* (Erf.: E. *Schmidt* und R. *Schnegg*), Dtsch. Bundes-Pat. 825 684, C. **1952** II, 5008; L. *Peyron*, Bull. Soc. chim. France **1960**, 13; N. K. *Kochetkov*, V. A. *Derevitskaya* und C. M. *Likhoshestov*, Chem. and Ind. **1960**, 1532; J. C. *Sheehan*, K. *Hasspacher* und Y. L. *Yeh*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6086 (1959); A. *Buzas*, C. *Egnell* und P. *Freon*, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **255**, 945 (1962); W. S. *Johnson*, J. L. *Margrave*, V. J. *Bauer*, M. A. *Frisch*, L. H. *Dreyer* und W. N. *Hubbard*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1255 (1960); E. *Schreier*, Helv. chim. Acta **46**, 75 (1963); N. *Pravdic* und D. *Keglevic*, J. chem. Soc. [London] **1964**, 4633; J. *Gmünder* und A. *Lindemann*, Helv. chim. Acta **47**, 67 (1964); A. L. *Nussbaum* und R. *Tiberi*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 2513 (1965).

heute vorwiegend zur Darstellung von Polynucleotiden⁵⁾ und bei der Nitrophenyl-estersynthese⁶⁾ eingesetzt.

Günstiger und allgemein anwendbar erscheint ein Verfahren, bei dem die Esterbildung über die *O*-Alkyl-isoharnstoffe als Zwischenprodukt erzielt wird, da in diesem Fall die Nebenreaktionen (b, c) ausgeschaltet werden.



Danach ist zunächst aus dem Alkohol und dem Carbodiimid der *O*-Alkyl-isoharnstoff (3) herzustellen und dieser dann in einem zweiten Reaktionsschritt mit der Carbonsäure zum Ester und Harnstoff umzusetzen.

Entsprechende Versuche wurden bereits früher von *Khorana*⁷⁾ mit *O*-Alkyl-*N,N'*-di-*p*-tolyl-isoharnstoffen zur Synthese tertiärer Phosphorsäureester durchgeführt. Trotz der guten Ausbeuten blieb die Methode jedoch nahezu unbeachtet⁸⁾.

Als geeignete *O*-Alkyl-isoharnstoffe (3) für die Umsetzung nach Gleichung (d) erschienen uns die *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}$), die leicht zugänglich^{9,10)} und nach unseren früheren Befunden bei der Alkylierung von Phenolen^{10,11)} potentielle Alkylierungsmittel für OH-acide Verbindungen sind. Wir setzten sie in äquivalenten Mengen mit Carbonsäuren um und erhielten die entsprechenden Ester in durchweg sehr guten Ausbeuten.

Tab. 1. Darstellung von Carbonsäureestern nach der Isoharnstoffäther-Methode

	% Ausb.
Stearinsäure-methylester	93
Sebacinsäure-dimethylester	95
Benzoessäure-methylester	94
Zimtsäure-methylester	98
Mandelsäure-methylester	97
<i>p</i> -Hydroxy-benzoessäure-methylester	90
Salicylsäure-methylester	95
Phenyllessigsäure-äthylester	95
Anissäure-äthylester	94
Trimethylelessigsäure-butylester	96
<i>p</i> -Amino-benzoessäure-butylester	88
Propionsäure-benzylester	94
<i>p</i> -Toluylsäure-benzylester	97
Bernsteinsäure-diisopropylester	93
<i>p</i> -Nitro-benzoessäure-isopropylester	98
Benzoessäure-tert.-butylester	39 (63) *
<i>p</i> -Toluylsäure-tert.-butylester	38 (68) *

* Ausbeuten bei 3fachem Überschuß an Isoharnstoffäther.

Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur langsam; bei 60–80° dagegen haben sich die Komponenten bereits nach wenigen Stunden praktisch vollständig umgesetzt.

⁵⁾ *H. G. Khorana, W. E. Razzell, P. T. Gilham, G. Tenner und E. H. Pol, J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1002 (1957).

⁶⁾ *D. F. Elliot und D. W. Russell, Biochem. J.* **66**, 49 (1957); *M. Bodansky und V. Du Vigneaud, J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5688 (1959).

⁷⁾ *H. G. Khorana, Canad. J. Chem.* **32**, 227 (1954).

⁸⁾ *E. Däbritz, Angew. Chem.* **78**, 483 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 470 (1966).

⁹⁾ *E. Schmidt und F. Moosmüller, Liebigs Ann. Chem.* **597**, 235 (1955).

¹⁰⁾ *E. Vowinkel, Chem. Ber.* **99**, 1479 (1966).

¹¹⁾ *E. Vowinkel, Chem. Ber.* **99**, 42 (1966).

Dabei sind der Wahl des Lösungsmittels weite Grenzen gesetzt. Wir verwendeten u. a. Dimethylformamid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff. Die Aufarbeitung ist einfach, da lediglich der sehr schwer lösliche Dicyclohexylharnstoff und das Lösungsmittel abgetrennt werden müssen. Durch anschließendes Destillieren oder Filtrieren über Kieselgel kommt man dann sofort zu sehr reinen Produkten.

Die Darstellung von Carbonsäureestern auf diesem Wege bietet wegen der milden Bedingungen gegenüber den meisten konventionellen Verfahren Vorteile. So können z. B. auf diese Weise auch säureempfindliche Verbindungen verestert werden, da die Verknüpfung durch den basischen Isoharnstoffäther erfolgt und außer dem Ester nur der neutrale Dicyclohexylharnstoff gebildet wird. Auch ungeschützte Alkohol- und Aminogruppen beeinflussen die gewünschte Esterbildung nicht. Wie die Umsetzungen mit Mandelsäure bzw. *p*-Amino-benzoesäure zeigen, erfolgt die Veresterung schneller als eine eventuelle Umätherung oder Umamidierung des Isoharnstoffäthers.

Bei Phenolcarbonsäuren muß allerdings mit einer teilweisen Alkylierung der Hydroxylgruppe gerechnet werden, da letztere ausreichend acide ist, um mit *O*-Alkylisoharnstoffen unter Arylalkylätherbildung¹⁰⁾ zu reagieren. Im Falle der Umsetzung von *p*-Hydroxy-benzoesäure mit *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff fanden wir beispielsweise neben 90% *p*-Hydroxy-benzoesäure-methylester 2.5% Anissäure-methylester. Steht die phenolische OH-Gruppe aber benachbart zur Carboxylgruppe, so tritt die Ätherbildung vermutlich auf Grund sterischer Hinderung oder H-Verbrückung völlig zugunsten der Esterbildung zurück: Bei der Reaktion von Salicylsäure mit *O*-Methylisoharnstoff konnten wir nur die Bildung von Salicylsäure-methylester (95%) beobachten.

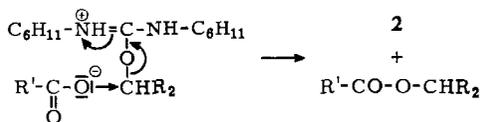
Eine Verzweigung am α -C-Atom der Carbonsäuren beeinflußt die Esterbildung nicht: Die Bildung des Trimethyllessigsäure-*n*-butylesters erfolgt glatt und mit sehr guter Ausbeute.

Mit zunehmender *O*-Alkylkettenlänge nimmt die Reaktionsbereitschaft der Isoharnstoffäther ab. Beim Übergang vom *O*-Methylisoharnstoff zu den längerkettigen Verbindungen muß die Reaktionstemperatur von 60 auf 80° heraufgesetzt werden, um zu vergleichbaren Reaktionszeiten zu kommen.

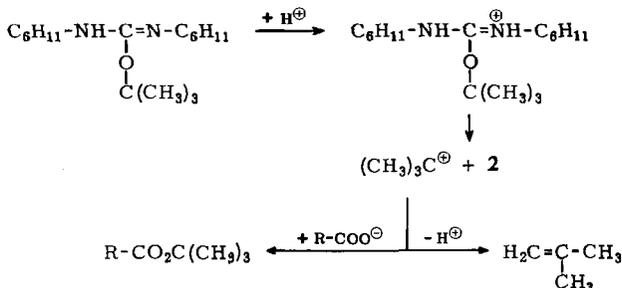
Die Reaktionen des *O*-*tert.*-Butylisoharnstoffs*) zeigen einen anderen Ablauf als die entsprechenden Umsetzungen der primären und sekundären *O*-Alkylisoharnstoffe. Sie erfolgen bereits bei Raumtemperatur spontan. Außer den gewünschten Estern werden dabei erhebliche Mengen Isobutylen als Nebenprodukt gebildet. Die Esterausbeute ist dabei vergleichsweise gering. Bei Einsatz äquimolarer Mengen isolierten wir beispielsweise 39% Benzoesäure-*tert.*-butylester bzw. 38% *p*-Toluylsäure-*tert.*-butylester. Erst bei dreifachem Überschuß an *O*-*tert.*-Butylisoharnstoff gelangt man zu präparativ brauchbaren Ausbeuten von 63 bzw. 68%.

Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus nehmen wir in Analogie zur Ätherbildung aus Phenolen und *O*-Alkylisoharnstoffen¹¹⁾ an, daß auch die Esterbildung – ausgehend von primären und sekundären *O*-Alkylisoharnstoffen – nach einem S_N2-Mechanismus abläuft.

*) Da seine Reindarstellung nicht gelang, mußte der *O*-*tert.*-Butylisoharnstoff als Rohprodukt weiter umgesetzt werden¹⁰⁾.



Bei der Umsetzung des *O*-tert.-Butyl-isoharnstoffs muß dagegen primär ein tert.-Butylcarbonium-Ion gebildet werden, das im Anschluß an die Protonierung des Isoharnstoffs entsteht. Dieses Kation kann dann mit dem Carbonsäure-Anion zum Ester reagieren oder unter Abspaltung eines Protons in Isobutylen übergehen. Dabei erfolgt die Eliminierung schneller als die Substitution.



Ich danke der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Carbonsäureester

Carbonsäuren und *O*-Alkyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoffe werden in äquivalenten Mengen in geeigneten absol. Lösungsmitteln mehrere Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird der *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff*) abgesaugt und mit Methylenechlorid gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand durch Destillieren, Umkristallisieren oder Filtrieren über Kieselgel gereinigt (s. Tab. 2).

p-Hydroxy-benzoesäure-methylester: 1.380 g (10 mMol) *p*-Hydroxy-benzoesäure und 2.38 g (10 mMol) *O*-Methyl-*N,N'*-dicyclohexyl-isoharnstoff werden in 5 ccm Dimethylformamid 4 Stdn. auf 60° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der ausgefallene DCH abgesaugt und mit Methylenechlorid gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Beim Eluieren mit CH₂Cl₂ erhält man aus der 1. Frakt. 41 mg (2,5%) *Anissäure-methylester* vom Schmp. 50° (Petroläther). (Lit.¹²): Schmp. 49–49,5°. Nach Zugabe von 5% Methanol zum Elutionsmittel erscheint der *p*-Hydroxy-benzoesäure-methylester in der 2. Frakt. Umkristallisieren aus Benzol gibt 1.368 g (90%) vom Schmp. 127° (Lit.¹³): 131°).

Benzoessäure-tert.-butylester

a) Umsetzung äquimolarer Mengen: 30.4 g DCCI, 12.8 g tert.-Butylalkohol und 300 mg Kupfer(I)-chlorid werden 5 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 100 ccm Methylenechlorid läßt man die Lösung zu einer solchen von 17.01 g Benzoessäure in 200 ccm

*) Abkürzung DCH.

¹²) I. Löfschitz und G. Girbes, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1463 (1928).

¹³) C. H. v. Hoessle, J. prakt. Chem. (2) **49**, 501 (1894).

Tab. 2. Dargestellte Carbonsäureester

Ester ^{a)}	Lösungs- mittel	Reakt- Temp.	Reakt- Dauer (Stdtn.)	% Ausb.	Schmp. (Lit.)	Sdp./Torr (Lit.)	n_D^{20} (Lit.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H
Stearinsäure- methylester (F)	CCl ₄	60°	1.5	93	39–40° (39.2° ^{b)})	160°/0.15			
Sebacinsäure- dimethylester (D)	DMF	60°	1.5	95	29–30° (25–26° ^{c)})	105°/0.04 155°/10 (165°/12° ^{e)})		C ₁₂ H ₂₂ O ₄ (230.3)	Ber. 62.58 9.63 Gef. 62.67 9.36
Benzoesäure- methylester (D)	CCl ₄	60°	1.5	94		81°/12 (83°/11 ^{d)})	1.5171 1.51701 ^{e)}		
Zimtsäure-methylester (D)	CCl ₄	60°	1.5	98	36–37° (36.5° ^{f)})	72–73°/0.06			
Mandelsäure-methylester (F)	Dioxan	60°	3	97	57° (58° ^{g)})	128°/11 (144°/20° ^{h)})			
Salicylsäure-methylester (D)	Dioxan	60°	4	95		93°/10 (101°/12 ^{h)})	1.5370 (n_D^{18} 1.53773 ^{b)})		
Phenyllessigsäure- äthylester (D)	Benzol	80°	2	95		102°/11 (100.5°/10 ^{b)})	1.4993		
Anissäure-äthylester (D)	Dioxan	80°	2	94		86°/0.07 133°/10 (136–137°/13 ^{h)})	1.5252 (1.5251 ⁱ⁾)		
Trimethylsigssäure- butylester (D)	Benzol	80°	4	96		50°/10 (53–55°/13 ^{k)})	1.4045	C ₉ H ₁₈ O ₂ (158.2)	Ber. 68.31 11.47 Gef. 68.50 11.44

<i>p</i> -Amino-benzoesäure-butylester (U)	Dioxan	80°	4	88	59° (58 ^m)				
Propionsäure-benzylester (D)	Benzol	83°	0.75	94	105°/11 219°/758 (219—220°/760m)	1.4978	C ₁₀ H ₁₂ O ₇ (164.2)	Ber. 73.14 7.37 Gef. 73.36 7.58	
<i>p</i> -Toluylsäure-benzylester (F)	Dioxan	80°	0.75	97	48—49° (45—47 ^m)		C ₁₅ H ₁₄ O ₂ (226.3)	Ber. 79.62 6.24 Gef. 79.75 6.36	
Bernsteinsäure-diisopropylester (D)	Dioxan	80°	8	93	103°/11 (82°/30 ⁱ)	1.4178 (1.4177 ^o)	C ₁₀ H ₁₈ O ₄ (202.2)	Ber. 59.38 8.97 Gef. 59.32 8.86	
<i>p</i> -Nitro-benzoesäure-isopropylester (F)	Dioxan	80°	8	98	109° (108.5 ^{sp})				

a) (D) = Destillieren; (U) = Umkristallisieren; (F) = Filtrieren über Kieselgel in Methylenchlorid.

b) *J. v. Loon*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 46, 490 (1927).

c) *H. A. Offe*, Z. Naturforsch. 2b, 186 (1947).

d) *K. v. Auwers* und *F. Eisenthal*, J. prakt. Chem. (2) 89, 1 (1911).

e) *A. I. Vogel*, J. chem. Soc. [London] 1948, 654.

f) *F. M. Jaeger*, Z. anorg. allg. Chem. 101, 140 (1917).

g) *S. F. Acree*, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2753 (1903).

h) *K. v. Auwers*, Liebigs Ann. Chem. 408, 212 (1915).

i) *H. Olsson*, Z. physik. Chem. 125, 247 (1927).

j) *Y. Okamoto* und *H. C. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 79, 1903 (1957).

k) *L. Kahovec* und *K. W. F. Kohrausch*, Mh. Chem. 74, 104 (1945).

l) *H. C. Brill*, J. Amer. chem. Soc. 43, 1320 (1921).

m) *M. Conrad* und *W. R. Hodgkinson*, Liebigs Ann. Chem. 193, 298 (1878).

n) *E. L. Eitel* und *R. P. Anderson*, J. Amer. chem. Soc. 74, 547 (1952).

o) *A. I. Vogel*, J. chem. Soc. [London] 1948, 616.

p) *R. Adams*, *E. K. Rideal*, *W. B. Burnett*, *R. L. Jenkins* und *E. E. Dreger*, J. Amer. chem. Soc. 48, 1758 (1926).

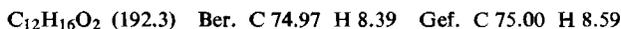
Methylenchlorid zutropfen. Man saugt nach 4 Stdn. vom DCH ab, wäscht mit Methylenchlorid nach und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert. Die 1. Frakt. gibt bei der Destillation 9.80 g (39%) Ester. Sdp.₁₂ 98°; n_D^{20} 1.4909 (Lit.¹⁴): Sdp._{0,9} 52.5–53°; n_D^{20} 1.4908).

b) *Umsetzung bei dreifachem Überschuß des Isoharnstoffäthers*: Die gleiche Umsetzung liefert bei Verwendung von 6.10 g *Benzoessäure* in 100 ccm Methylenchlorid 5.60 g (63%) Ester.

c) *Isolierung des Isobutylens*: 30.4 g *DCCI*, 12.8 g *tert.-Butylalkohol* und 300 mg Kupfer(I)-chlorid werden 5 Tage bei Raumtemp. gerührt. Dann gibt man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 17.0 g *Benzoessäure* zu. Nach einiger Zeit erwärmt sich das Reaktionsgemisch. Das dabei entstehende Gas wird in eine Lösung von 5 ccm *Brom* in 150 ccm Methylenchlorid eingeleitet. Nach dem Abklingen der Reaktion wird die Methylenchloridlösung mit verd. Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation ergibt 9.36 g (30%) *1.2-Dibrom-2-methyl-propan*. Sdp.₁₃ 40–41°; n_D^{20} 1.5095 (Lit.¹⁵): Sdp.₁₆ 42°).

p-Toluylsäure-tert.-butylester

a) *Umsetzung äquimolarer Mengen*: 30.4 g *DCCI*, 12.8 g *tert.-Butylalkohol* und 300 mg Kupfer(I)-chlorid werden 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Dann gibt man 100 ccm Methylenchlorid zu und tropft diese Lösung zu der von 19.0 g *p-Toluylsäure* in 700 ccm Methylenchlorid. Nach 4 Stdn. wird vom ausgefallenen DCH abgesaugt, mit Methylenchlorid gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid). Aus der ersten Fraktion erhält man bei der Destillation 10.21 g (38%) Ester. Sdp.₁₁ 114°; n_D^{20} 1.4943.



b) *Umsetzung mit dreifachem Überschuß des Isoharnstoffäthers*: Die gleiche Umsetzung liefert bei Verwendung einer Lösung von 6.80 g *p-Toluylsäure* in 250 ccm Methylenchlorid 6.57 g (68%) Ester.

¹⁴) H. A. Staab und A. Mannschreck, Chem. Ber. **95**, 1284 (1962).

¹⁵) E. D. Hughes, C. K. Ingold und A. D. Scott, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1271.