

Hellmut Bredereck, Gerhard Simchen und Helmut Porkert¹⁾

Orthoamide, XII²⁾

Synthese von *O,N*- bzw. *N,N*-Acetalen der Acylisocyanate aus Amidacetalen bzw. einem Aminal-*tert*-butylester und *N*-Halogen-carbonsäureamiden, Halogenharnstoffen und *N*-Chlor-urethan

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 25. August 1969)

■
Dimethylformamid-dialkylacetale (**2**) und Aminal-*tert*-butylester **5** (Bis-dimethylamino-*tert*-butyloxy-methan) bilden mit *N*-Halogen-carbonsäureamiden, Halogenharnstoffen und *N*-Chlor-urethan Acylisocyanat-*O,N*- bzw. -*N,N*-acetale (Isoharnstoffe **3** bzw. Guanidine **6**).

Orthoamides, XII²⁾: Synthesis of Acyl Isocyanate *O,N*- or -*N,N*-Acetals from Amide Acetals or from an Aminal *tert*-Butylester and *N*-Halogen-carbonamides, Halogen Ureas and *N*-Chlorourethanes

Dimethylformamide dialkylacetals (**2**) and aminal-*tert*-butylester **5** [bis(dimethylamino)-*tert*-butoxymethane] react with *N*-halogen carboxylic acid amides, halogen ureas and *N*-chlorourethanes to give acyl isocyanate-*O,N*- or -*N,N*-acetals (isoureas **3** or guanidines **6**, respectively).

■
Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von Orthoameisensäureamid-Derivaten haben wir kürzlich über die elektrophile Substitution des H-Atoms von Dialkylformamid-dialkylacetalen bei der Umsetzung mit Isocyanaten^{2,3)} und Isothiocyanaten⁴⁾ berichtet. Voraussetzung für diese Reaktion war die Bildung von Addukten der Orthoamide mit den kumulierten Bindungssystemen. Da hierzu auch Nitrene bzw. deren Vorstufen in der Lage sein sollten, setzten wir *N*-Halogen-carbonsäureamide, -harnstoffe und -urethane mit Amidacetalen und einem Aminal-*tert*-butylester um.

Zunächst werden die Umsetzungen⁵⁾ beschrieben, in der nachfolgenden Mitteilung befassen wir uns mit dem Mechanismus dieser Reaktion.

¹⁾ H. Porkert, Diplomarb. 1966 und Dissertat. 1968, Univ. Stuttgart.

²⁾ XI. Mittel.: H. Bredereck, G. Simchen und E. Göknel, Chem. Ber. **103**, 236 (1970), vorstehend.

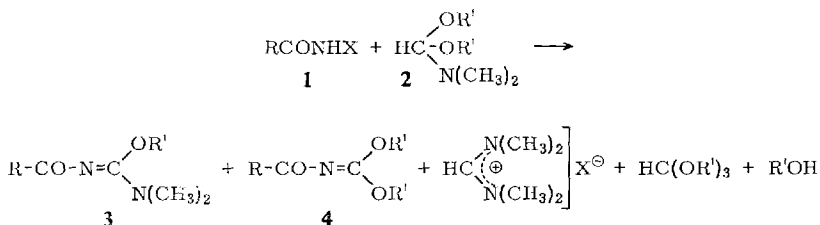
³⁾ H. Bredereck, G. Simchen und E. Göknel, Angew. Chem. **46**, 861 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 704 (1964).

⁴⁾ H. Bredereck, G. Simchen und S. Rebsdatt, Angew. Chem. **77**, 507 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 523 (1965); Chem. Ber. **101**, 1863, 1872 (1968).

⁵⁾ H. Bredereck, G. Simchen und H. Porkert, Angew. Chem. **78**, 826 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 841 (1966).

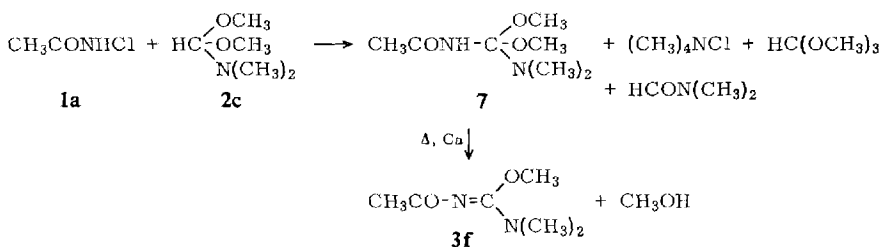
1. Umsetzungen von Dimethylformamid-dialkylacetalen mit *N*-Halogen-carbonsäureamiden

Die Amidacetale **2** wurden i. a. im Überschuß vorgelegt und die *N*-Halogen-carbonsäureamide (**1**) unter Feuchtigkeitsausschluß zugegeben. Die hierbei entstehenden Öltröpfchen gingen nach einiger Zeit unter starker Wärmetönung wieder in Lösung. Bei der Destillation i. Wasserstrahlvak. erhielten wir Alkohol und Orthoameisensäure-trialkylester, während Tetramethylformamidiniumhalogenid ausfiel. Durch anschließende fraktionierte Destillation i. Hochvak. isolierten wir als Hauptprodukt Acylisocyanat-*O,N*-acetale (**3**) (= *N,N*-Dimethyl-*O*-alkyl-*N'*-acyl-isoharnstoffe) und z. Tl. als Nebenprodukt Acylisocyanat-*O,O*-acetale (**4**) (= *N*-Acylkohlen säure-dialkylester-imide) (s. Tabelle).



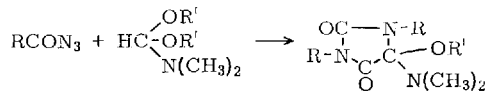
Neben den Analysen, IR- und NMR-Spektren bestätigte auch die saure Hydrolyse von **3a** zu Acetylurethan die Struktur **3**.

Bei der Umsetzung von Dimethylformamid-dimethylacetal (**2c**) mit *N*-Chloracetamid (**1a**) entstand zunächst ebenfalls ein Öl, dessen Weiterreaktion jedoch rascher verlief als bei den Umsetzungen mit Dimethylformamid-diäthylacetal (**2a**). Beim Einsetzen der stark exothermen Reaktion fielen große Mengen an Tetramethylammoniumchlorid aus. Durch fraktionierte Destillation der Mutterlauge erhielten wir neben Orthoameisensäure-trimethylester und Dimethylformamid das Harnstoffacetal **7** als Hauptprodukt (Ausb. 70%), dessen Konstitution durch Analyse und IR-Spektrum (NH-Bande bei 3260/cm) sichergestellt wurde. Erhitzen von **7** führte erst nach Zusatz von Calcium-Spänen teilweise zu Methanol-Abspaltung. Es entstand dabei ein Gemisch aus **7** und Isoharnstoff **3f**, das sich durch Destillation nicht trennen ließ. Seine Zusammensetzung konnte aus dem Integralverhältnis der beiden OCH₃-Signale im NMR-Spektrum ($\delta = 2.59$ und 2.85 ppm) zu 72% **7** und 28% **3f** bestimmt werden.



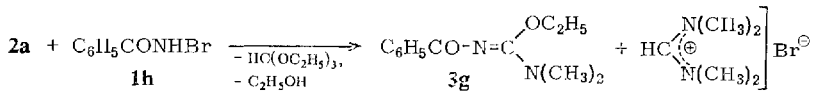
Bei den bisher beschriebenen Umsetzungen aliphatischer *N*-Halogen-carbonsäureamide erfolgt kein Hofmannscher Säureamidabbau. In diesem Fall hätten mit Amid-

acetalen Parabansäure-Derivate entstehen müssen, wie beim Abbau von Carbonsäureaziden mit Amidacetalen⁶⁾.

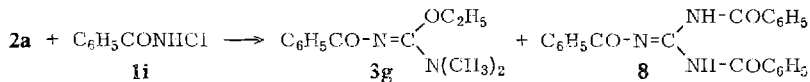


Um möglicherweise doch zu Parabansäure-Derivaten zu kommen, setzten wir *N*-Brom- (**1h**) und *N*-Chlor-benzamid (**1i**) ein, von denen bekannt ist, daß die Wanderung des aromatischen Restes zum Isocyanat wesentlich schneller erfolgt.

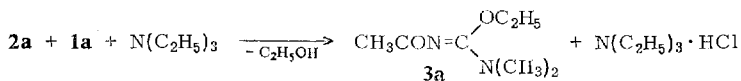
Aus **1h** und **2a** erhielten wir ebenfalls das entsprechende Acylisocyanat-*O*-*N*-acetal (**3g**) neben Tetramethylformamidiniumbromid, das als Perchlorat nachgewiesen wurde.



Die Umsetzung von **1i** mit **2a** nahm dagegen einen unerwarteten Verlauf. Es bildete sich zunächst ebenfalls ein Öl, das jedoch nur langsam in exothermer Reaktion weiterreagierte. Der hierbei ausfallende Feststoff erwies sich als *N,N,N'*-Tris-benzoylguanidin (**8**) (Ausb. 70%). Durch fraktionierte Destillation des Filtrats erhielten wir dann das erwartete Isocyanat-*O*-*N*-acetal **3g**.



Bei unseren Versuchen mußte das Amidacetal stets im Überschuß (3–4 Moläquivv.) eingesetzt werden. Offensichtlich erfolgt eine Reaktion der bei der Umsetzung formal austretenden Säure HX mit dem Amidacetal unter Bildung von Tetramethylformamidiniumhalogenid (im Falle von Dimethylformamid-dimethylacetal von Tetramethylammoniumchlorid) und Orthoameisensäure-trialkylester. Es lag daher nahe, die Base Amidacetal durch ein tert. Amin zu ersetzen. So erhielten wir aus äquimolaren Mengen Dimethylformamid-diäthylacetal (**2a**), Triäthylamin und *N*-Chlor-acetamid (**1a**) ebenfalls in guter Ausbeute (66%) das Isocyanat-*O*-*N*-acetal **3a** sowie Triäthylamin-hydrochlorid.

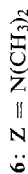
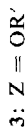
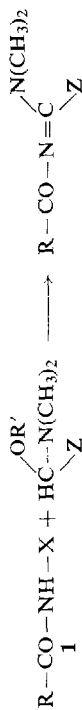


Eine weitere Vereinfachung gelang, indem wir das Amidacetal nach seiner Bildung aus dem Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Addukt (= Dimethylformimidiumsäuremethyl-ester-methylsulfat) und Natriumalkoholat⁷⁾ in alkoholischer Lösung mit dem *N*-Halogen-carbonsäureamid umsetzten. Hierbei erhielten wir eine ca. 60proz. Ausbeute an Acylisocyanat-*O*-*N*-acetal.

⁶⁾ G. Beck, Diplomarb., Univ. Stuttgart 1967.

⁷⁾ H. Brederick, G. Simchen, S. Rebsdorf, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann und P. Grieshaber, Chem. Ber. **101**, 41 (1968).

Umsetzung von Amidacetalen (2) und dem Amino-tert.-butylester 5 mit *N*-Halogen-carbonsäureamiden, -harnstoffen und *N*-Chlor-urethan zu *O,N*-(3) bzw. *N,N*-Acetalen (6) der Acylisocyanate

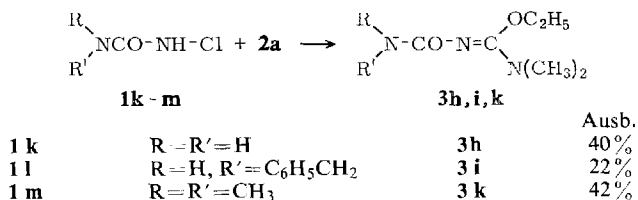


1	R	X	2	R'	3	R	R'	Ausb. %	Sdp./Torr (Schmp.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
a	CH ₃	Cl	a	C ₂ H ₅	a	CH ₃	C ₂ H ₅	69	52—53°/0.01	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (158.2)	Ber. 53.14 Gef. 53.27	8.92 9.04	17.71 18.07
b	CH ₃	Br						69	54—55°/0.01		Gef. 52.93	8.98	17.91
c	C ₂ H ₅	Cl	a	C ₂ H ₅	b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	39	55—56°/0.1	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ (172.2)	Ber. 55.79 Gef. 56.12	9.36 9.62	16.27 15.62
d	C ₂ H ₅	Br						61	83—85°/1		Gef. 55.30	9.00	16.73
e	n-C ₃ H ₇	Cl			c	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	53	74—76°/0.1	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ (186.2)	Ber. 58.03 Gef. 57.57	9.74 9.68	15.04 15.61
f	i-C ₃ H ₇	Cl	a	C ₂ H ₅	d	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	41	80—85°/1 (40—42°)		Gef. 57.50	9.68	14.95
g	i-C ₃ H ₇	Br						57	53—55°/0.0015 (40—42°)		Gef. 57.86	9.60	15.30
a	CH ₃	Cl	b	n-C ₃ H ₇	c	CH ₃	n-C ₃ H ₇	64	54—56°/0.01	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ (172.2)	Ber. 55.79 Gef. 55.87	9.36 9.41	16.27 16.47
a	CH ₃	Cl	c	CH ₃	f	CH ₃	CH ₃	28	75—80°/0.01	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ (144.2)	für 28% 3f Ber. 48.35	und 72% 7 8.93	16.90
						als Gemisch mit 7		72	77	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ (176.2)	Gef. 48.63	8.70	16.42

h	C ₆ H ₅	Br	a	C ₂ H ₅	g	C ₆ H ₅	54	117—120°/0.001	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ (220.3)	Ber. 65.43 Gef. 65.46 Gef. 65.50	7.32 7.12 7.05	12.72 12.67 12.73
i	C ₆ H ₅	Cl	a	C ₂ H ₅	h	NH ₂	20	118—121°/0.001	C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ (159.2)	Ber. 45.27 Gef. 45.41	8.23 8.36	26.40 26.84
k	NH ₂	Cl	a	C ₂ H ₅	i	C ₆ H ₅ CH ₂ NH	40	80—82°/0.01	C ₁₃ H ₁₀ N ₃ O ₂ (249.3)	Ber. 62.62 Gef. 63.58	7.68 7.92	16.86 17.42
l	C ₆ H ₅ CH ₂ NH	Cl	a	C ₂ H ₅	j	(CH ₃) ₂ N	22	100—103°/0.001	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ (187.2)	Ber. 51.31 Gef. 51.22	9.15 8.89	22.44 22.02
m	(CH ₃) ₂ N	Cl	a	C ₂ H ₅	k	OC ₂ H ₅	42	76—78°/0.0015	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ (188.2)	Ber. 51.05 Gef. 51.11	8.57 8.45	14.88 15.07
n	OC ₂ H ₅	Cl	a	C ₂ H ₅	l	CH ₃	76	83—84°/0.001	C ₇ H ₁₅ N ₃ O (157.2)	Ber. 53.48 Gef. 53.06	9.62 9.38	26.73 26.36
a	CH ₃	Cl	5	(CH ₃) ₃ C	6a	n-C ₃ H ₇	18	78—81°/0.1	C ₉ H ₁₉ N ₃ O (185.3)	Ber. 58.34 Gef. 58.53	10.34 10.07	22.68 22.63
e	n-C ₃ H ₇	Cl	5	(CH ₃) ₃ C	6b	—	20	65—67°/0.001				

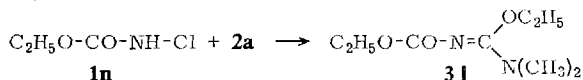
2. Umsetzungen von Dimethylformamid-diäthylacetal (2a) mit *N*-Halogen-harnstoffen und *N*-Chlor-urethan

Die Umsetzungen der *N*-Halogen-harnstoffe **1 k–m** mit **2a** führten ebenfalls zu den entsprechenden Acylisocyanat-*O,N*-acetalen.



Der reaktionsträge *N*-Chlor-*N'*-benzyl-harnstoff (**1 l**) wurde bei Raumtemp. umgesetzt, trotzdem erhielten wir nur eine geringe Ausb. an **3 i**; bei der Hochvak.-Distillation blieb ein harziger Rückstand zurück, der nicht identifiziert werden konnte.

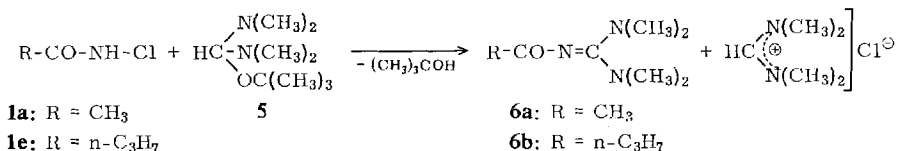
Bei der Umsetzung von *N*-Chlor-urethan (**1 n**) mit **2a** erhielten wir ebenfalls das entsprechende Acylisocyanat-*O,N*-acetal (**3 l**) (76% Ausb.)



3. Umsetzungen von Aminal-tert.-butylester **5**⁷⁾ mit *N*-Chlor-carbonsäureamiden

Bei der Umsetzung von Isothiocyanaten mit Aminalestern⁷⁾ tritt zunächst wie bei Amidacetalen Adduktbildung ein, dann aber erfolgt keine Protonenwanderung, sondern Umalkylierung zu Isothioharnstoffen und Dimethylformamid⁴⁾. Die Reaktionen verliefen so heftig, daß zum Teil unter Kühlung gearbeitet werden mußte.

Diese gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Aminal-tert.-butylesters **5** zeigte sich auch in den bei -20° in absol. Äther durchgeführten Umsetzungen mit *N*-Chlor-acetamid (**1a**) und *N*-Chlor-butylamid (**1e**). Hierbei entstand als Hauptprodukt Tetramethylformamidiniumchlorid, das erwartete Acylisocyanat-*N,N*-acetal **6** jedoch nur in geringer Ausbeute (18–20%).



Offensichtlich entsteht durch den stärker basischen Aminal-ester bevorzugt das mesomeriestabilisierte Tetramethylformamidinium-Kation, während die Bildung des Primäradduktes zurückgedrängt wird.

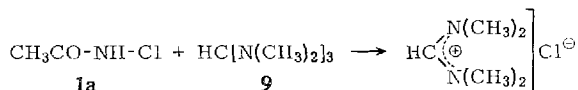
4. Umsetzung von Tris-dimethylamino-methan (**9**)⁸⁾ mit *N*-Chlor-acetamid

Auch hier wurde die Umsetzung infolge der großen Reaktionsfähigkeit des Tris-dimethylamino-methans bei -20° in absol. Äther durchgeführt. Als einziges Reaktions-

⁸⁾ H. Bredereck (Erf. H. Bredereck, F. Effenberger und Th. Brendle), D. A. S. 1217391 v. 30. 9. 1964, C. 1967, 9–2795; H. Bredereck, F. Effenberger und Th. Brendle, Angew. Chem. 78, 147 (1966); H. Bredereck, F. Effenberger, Th. Brendle und H. Muffler, Chem. Ber. 101, 1885 (1968); H. Bredereck, G. Simchen und H. U. Schenck, ebenda 101, 3058 (1968).

produkt isolierten wir Tetramethylformamidiniumchlorid. Bei der Destillation des Filtrats erhielten wir das im Überschuß eingesetzte Tris-dimethylamino-methan zurück.

Die gegenüber Aminoal-tert.-butylester **5** nochmals erhöhte Basizität des Tris-dimethylamino-methans verhindert die Bildung des Primäradduktes vollständig.



Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Dimethylformamid-dialkylacetalen (2) mit N-Halogen-carbonsäureamiden (1)

Allgemeines: Zu 0.3 Mol **2** gibt man unter Rühren, Kühlen und Feuchtigkeitsausschluß (KOH-Rohr) 0.1 Mol **1**, wobei sich sofort gefärbte Öltröpfchen bilden. Nach einiger Zeit entsteht unter starker Wärmetönung eine klare Lösung, aus der allmählich ein farbloser Niederschlag ausfällt. Zur Aufarbeitung werden zunächst die tiefersiedenden Anteile i. Wasserstrahlvak. entfernt, nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und die verbleibende, meist dunkle Lösung i. Hochvak. fraktioniert. Analysendaten s. Tab.

1) *Umsetzung von Dimethylformamid-diäthylacetal (2a) mit N-Chlor-acetamid (1a):* 44.17 g (0.3 Mol) **2a** und 9.35 g (0.1 Mol) **1a** werden 2–3 Stdn. unter Eis-Kochsalz-Kühlung und 2–3 Stdn. bei Raumtemp. umgesetzt. Bei der Destillation über eine 20-cm-Einstichkolonne erhält man nach Redestillation der 1. Fraktion 3.6 g (79%) Äthanol, Sdp.₇₆₀ 78°, und nach Redestillation der 2. Fraktion 11.0 g (73%) Orthoameisensäure-triäthylester, Sdp.₇₆₀ 143 bis 144°. Der feste Rückstand an Tetramethylformamidiniumchlorid wird schnell abfiltriert, mehrfach mit absol. Aceton gewaschen, über P₂O₅ getrocknet (Cl Ber. 25.65, Gef. 24.91) und mit äthanol. Natriumperchlorat-Lösung in das Tetramethylformamidiniumperchlorat übergeführt, Schmp. 134–135° (Lit.⁹⁾: 135.5–136.5°). Bei der Destillation des orangefarbenen Filtrats über eine 12-cm-Einstichkolonne und Redestillation erhält man 12.0 g N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-acetyl-isoharnstoff (**3a**) mit geringen Mengen an Dimethylformamid verunreinigt, Sdp._{0.01} 53–55°. Das Produkt wird 1 Stde. mit ca. 6 g absol. Äthanol unter Rückfluß erhitzt, nach der Destillation i. Hochvak. erhält man 11.0 g (69%) **3a**, Sdp._{0.01} 52–53°, n_D²⁰ 1.4821.

2) *Umsetzung von 2a mit N-Brom-acetamid (1b):* Zu 44.17 g (0.3 Mol) **2a** werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam 13.8 g (0.1 Mol) **1b** gegeben. Nach ca. 1–2 Stdn. erhält man unter starker Wärmetönung eine hellrote Lösung, rührt noch 1 Stde. unter Kühlung, dann 2–3 Stdn. bei Raumtemp. und 1 Stde. bei 40–60°. Nach Erkalten werden 12.7 g (71%) Tetramethylformamidiniumbromid abfiltriert und mit äthanol. Natriumperchlorat-Lösung in das Tetramethylformamidiniumperchlorat übergeführt, Schmp. und Misch-Schmp. 131–135°. Nach Abdestillieren der tiefersiedenden Anteile bei Sdp.₁₂ 28–40° (11.0 g) wird das zurückbleibende dunkelrote Öl über eine 12-cm-Einstichkolonne i. Vak. fraktioniert. Die bei Sdp._{0.01} 54–57° übergehende Fraktion (11.7 g) wird über eine 15-cm-Kolonne destilliert. Ausb. 10.8 g (69%) **3a**, Sdp._{0.01} 54–55°, n_D²⁰ 1.4822. Die Analysenprobe wurde unter Zusatz von absol. Äthanol destilliert.

Hydrolyse von 3a: 3.4 g **3a** läßt man 1 Stde. mit 3n HCl stehen, engt die Lösung ein, neutralisiert mit 40proz. Dimethylamin-Lösung, filtriert das ausgefallene Dimethylamin-hydrochlorid ab (Schmp. 170°) und destilliert. Ausb. 2.5 g (92%) Acetylurethan, Sdp.₁₄ 98–104°, Schmp. 75° (Lit.¹⁰): 76–77°).

⁹⁾ Z. Arnold, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 760 (1959).

¹⁰⁾ O. Diels und E. Jacoby, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 745 (1908).

3) *Umsetzung von 2a mit N-Chlor-propionamid (1c)*: 58.89 g (0.4 Mol) **2a** und 21.51 g (0.2 Mol) **1c** werden 3–4 Stdn. in der Kälte umgesetzt (Eis-Kochsalz-Kühlung), die Lösung wird dann noch 3 Stdn. bei 80–100° gerührt. Aus dem dunkel gefärbten Reaktionsgemisch werden die niedrigsiedenden Anteile bei Sdp.₁₂ 30–40° (4.8 g) abdestilliert, der Rückstand wird i. Vak. über eine Füllkörperkolonne fraktioniert. Man erhält als 1. Fraktion 6.1 g (Sdp._{0.1} 45–50°), nach Redestillation 5.2 g (15%) *N-Propionyl-kohlensäure-diäthylester-imid (4b)*, Sdp._{0.1} 45–48°.

$C_8H_{15}NO_3$ (173.2) Ber. C 55.47 H 8.73 N 8.09 Gef. C 55.72 H 9.32 N 7.94

Als 2. Fraktion fallen 15.8 g (Sdp._{0.1} 55–57°), nach Redestillation 13.5 g (39%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-propionyl-isoharnstoff (3b)*, Sdp._{0.1} 55–56°, an.

4) *Umsetzung von 2a mit N-Brom-propionamid (1d)*: Aus 44.17 g (0.3 Mol) **2a** und 15.2 g (0.1 Mol) **1d**, wie unter 2) beschrieben. Ausb. 10.5 g (61%) **3b**, Sdp.₁ 83–85°.

5) *Umsetzung von 2a mit N-Chlor-butyramid (1e)*

a) Zu 44.17 g (0.3 Mol) **2a** werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung langsam 12.16 g (0.1 Mol) **1e** gegeben. Nach 1–2 Stdn. erhält man unter starker Wärmetönung eine rote Lösung, aus welcher langsam *Tetramethylformamidiniumchlorid* ausfällt. Nach weiterem 3stdg. Rühren bei Raumtemp. und Abfiltrieren des Feststoffes werden die niedrigsiedenden Anteile bei Sdp.₁₂ 30–45° (11.5 g) abdestilliert, das zurückbleibende rote Öl wird i. Vak. über eine 12-cm-Füllkörperkolonne fraktioniert, die bei Sdp.₁ 86–90° übergehende Fraktion (11.0 g schwach gelbes Öl) wird redestilliert. Ausb. 9.8 g (53%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-butyryl-isoharnstoff (3c)*, Sdp._{0.1} 74–76°.

b) Wie vorstehend beschrieben, jedoch unter schnellem Zutropfenlassen von **1e** unter Wasserbadkühlung und 3–4stdg. Rühren bei 80°. Nach Abfiltrieren des Feststoffes werden die niedrigsiedenden Anteile i. Wasserstrahlvak. entfernt und der dunkelrote Rückstand i. Vak. über eine 12-cm-Silberspiegelkolonne fraktioniert. Die 1. Fraktion (Sdp.₁ 70–75°, 4.2 g) wird redestilliert, Ausb. 3.0 g (16%) *N-Butyryl-kohlensäure-diäthylester-imid (4c)*, Sdp._{0.1} 60–63°.

$C_9H_{17}NO_3$ (187.2) Ber. C 57.73 H 9.15 N 7.48 Gef. C 57.43 H 9.32 N 7.54

Die 2. Fraktion (Sdp.₁ 86–91°, 8.5 g) wird ebenfalls redestilliert, Ausb. 8.0 g (44%) **3c**, Sdp._{0.1} 75–77°.

6) *Umsetzung von 2a mit N-Chlor-isobutyramid (1f)*: Zu 44.17 g (0.3 Mol) **2a** läßt man langsam unter Eis-Kochsalz-Kühlung 12.16 g (0.1 Mol) **1f** tropfen, rührt 3 Stdn. unter Kühlung weiter und 4–5 Stdn. bei 80°. Nach Abdestillieren der tiefsiedenden Anteile bei 28–40°/15 Torr wird das zurückbleibende dunkelrote Öl i. Vak. über eine Füllkörperkolonne fraktioniert. Als 1. Fraktion erhält man nach Redestillation 4.0 g (21%) *N-Isobutyryl-kohlensäure-diäthylester-imid (4d)*, Sdp._{0.1} 56°.

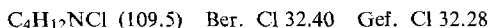
$C_9H_{17}NO_3$ (187.2) Ber. C 57.73 H 9.15 N 7.48 Gef. C 57.37 H 9.74 N 7.74

Die 2. Fraktion gibt nach Redestillation 7.4 g (41%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-isobutyryl-isoharnstoff (3d)*, Sdp.₁ 80–85°. Beim Stehenlassen in der Kälte erstarrt die Verbindung zu einer eisartigen Masse vom Schmp. 40–42°.

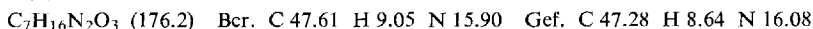
7) *Umsetzung von 2a mit N-Brom-isobutyramid (1g)*: Aus 44.17 g (0.3 Mol) **2a** und 16.61 g (0.1 Mol) **1g**, wie unter 2) beschrieben. Ausb. 10.5 g (57%) **3d**, Sdp._{0.0015} 53–55°, nach starkem Kühlen oder längerem Stehenlassen erstarrt das Produkt zu einer eisartigen Masse vom Schmp. und Misch-Schmp. 40–42°.

8) *Umsetzung von Dimethylformamid-dipropylacetal (2b) mit 1a*: Aus 52.59 g (0.2 Mol) **2b** und 9.35 g (0.1 Mol) **1a**, wie unter 1) beschrieben. Als Festprodukt entsteht *Tetramethylformamidiniumchlorid*. Nach Abdestillieren der niedrigsiedenden Anteile i. Wasserstrahlvak. erhält man bei Sdp._{0.1} 68–70° 12.5 g farblose Flüssigkeit, die i. Vak. redestilliert wird. Ausb. 11.3 g (64%) *N,N-Dimethyl-O-propyl-N'-acetyl-isoharnstoff (3e)*, Sdp._{0.01} 54–56°.

9) *Umsetzung von Dimethylformamid-dimethylacetal (2c) mit 1a*: Aus 47.66 g (0.4 Mol) **2c** und 9.35 g (0.1 Mol) **1a**, wie unter 1) beschrieben. Der ausgefallene farblose Feststoff wird abfiltriert (10.5 g), aus Äthanol/Aceton mehrfach umkristallisiert und über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 9.5 g (86%) *Tetramethylammoniumchlorid*, bis 300° kein Schmp. (Lit.¹¹⁾: Schmp. über 310°).



Aus dem gelbgrünen Filtrat werden i. Wasserstrahlvak. die tiefsiedenden Anteile (24.0 g, Siedebereich 25–48°/10 Torr) abdestilliert, anschließend wird über eine 12-cm-Silberspiegelkolonne fraktioniert. Ausb. 6.9 g (64%) *Orthoameisensäure-trimethylester*, Sdp.₇₆₀ 100–102°, und 13.2 g (67%) *Dimethylformamid*, Sdp.₇₆₀ 151–153°. Der Rückstand wird i. Vak. ebenfalls über eine Silberspiegelkolonne fraktioniert, die bei Sdp._{0.01} 78–82° übergehende Fraktion (13.5 g) wird redestilliert. Ausb. 12.9 g (70%) *Dimethylamino-acetamino-dimethoxy-methan (7)*, Sdp._{0.01} 79–80°, n_D^{20} 1.4588.

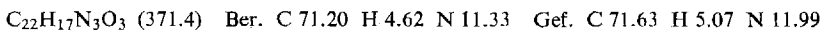


Beim Erhitzen von **7** auf 120° tritt keine Rreaktion ein.

8.81 g **7** werden mit 4.0 g metallischem *Calcium* 10 Stdn. auf 100–120° erhitzt und i. Vak. destilliert. Bei Sdp._{0.01} 75–80° geht ein Gemisch von **7** und *N,N-Dimethyl-O-methyl-N'-acetyl-isoharnstoff (3f)* über. Aus dem Integralverhältnis der beiden OCH₃-Signale im NMR-Spektrum ($\delta = 2.59$ und 2.85 ppm) ergibt sich ein Molverhältnis von 72% **7** und 28% **3f**. Die auf dieses Gemisch berechneten Analysenwerte stimmen mit den gefundenen Werten überein (s. Tab.).

10) *Umsetzung von 2a mit N-Brom-benzamid (1h)*: 22.1 g (0.15 Mol) **2a** und 10.1 g (0.05 Mol) **1h** werden, wie unter 1) beschrieben, umgesetzt. Nach dem Abkühlen werden die niedrigsiedenden Anteile i. Wasserstrahlvak. abdestilliert (6.1 g, Siedebereich 28–40°/12 Torr). Aus dem zurückbleibenden braungelben Öl fällt langsam ein Feststoff aus, der abfiltriert und mit äthanol. *Natriumperchlorat*-Lösung in *Tetramethylformamidiniumperchlorat* übergeführt wird. Schmp. und Misch-Schmp. 135°. Das braungelbe Filtrat wird i. Hochvak. fraktioniert, die bei Sdp._{0.001} 115–120° übergehende Fraktion (7.0 g hochviskoses Öl) wird redestilliert. Ausb. 6.1 g (54%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-benzoyl-isoharnstoff (3g)*, Sdp._{0.001} 117–120°, der nach längerem Stehenlassen zu einer glasartigen Masse erstarrt.

11) *Umsetzung von 2a mit N-Chlor-benzamid (1i)*: Zu 58.88 g (0.4 Mol) **2a** gibt man unter Rühren und Kühlen mit einer Eis-Kochsalz-Mischung 23.34 g (0.15 Mol) **1i**. Nach ca. 30 Min. bilden sich Öltröpfchen, nach ca. 1–2 Stdn. setzt langsam eine exotherme Reaktion ein, nach 1 Stde. ist die Reaktion beendet, in der gelben Lösung hat sich ein farbloser Niederschlag gebildet, der nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. und 1stdg. Rühren bei 60–80° nach Abkühlen abfiltriert und getrocknet wird. Von den erhaltenen 14.0 g, Schmp. 200–204°, werden 5.0 g aus ca. 200 ccm Benzol umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (70%) *N,N',N''-Tris-benzoylguanidin (8)*, Schmp. 200–202° (Lit.¹²): 196–197°).



¹¹⁾ L. Horner und H. Nickel, Liebigs Ann. Chem. **597**, 20 (1955), und zwar S. 35.

¹²⁾ L. A. McGrew, W. Sweeny, T. W. Campbell und V. S. Foldi, J. org. Chemistry **29**, 3002 (1964).

Das gelbe Filtrat wird i. Vak. fraktioniert, die bei Sdp._{0,001} 115–122° übergehende Fraktion (7.0 g hochviskoses gelbes Öl) wird in einer Mikro-Apparatur über eine 12-cm-Silberspiegelkolonne i. Hochvak. nochmals fraktioniert. Ausb. 6.6 g (20%) **3g**, Sdp._{0,001} 118–121°.

12) *Umsetzung von 2a mit 1a in Gegenwart von Triäthylamin*: 14.72 g (0.1 Mol) **2a** und 10.12 g (0.1 Mol) *Triäthylamin* werden, wie unter 1) beschrieben, mit 9.35 g (0.1 Mol) **1a** umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wird der Feststoff abfiltriert, Ausb. 11.0 g (80%) *Triäthylamin-hydrochlorid*, Schmp. nach Sublimation i. Vak. 252–254° (Lit.¹³): 253–254°). Das Filtrat wird i. Vak. fraktioniert, die bei Sdp._{0,01} 53–57° übergehende Fraktion (10.8 g) wird redestilliert. Ausb. 10.25 g (66%) **3a**, Sdp._{0,01} 53–55°, n_D^{20} 1.4825.

13) *Umsetzung von Dimethylformimidiumsäure-methylester-methylsulfat mit Natriumalkoholat und 1a in absol. Äthanol*: Zu 99.55 g (0.5 Mol) *Dimethylformimidiumsäure-methylester-methylsulfat*⁷⁾ läßt man innerhalb 1 Stde. unter Wasserkühlung eine Lösung von 13.8 g (0.6 g-Atom) *Natrium* in 330 ccm absol. *Äthanol* tropfen. Nach raschem Abfiltrieren des ausgefallenen Natriummethylsulfats gibt man unter Rühren und Kühlen 9.35 g (0.1 Mol) **1a** zu, rührt 2 Stdn., anschließend 2 Stdn. bei Raumtemp. und 1 Stde. bei 60°. Nach Erkalten wird der Feststoff abfiltriert und das orangerote Filtrat zunächst i. Wasserstrahlvak. über eine 20-cm-Silberspiegelkolonne fraktioniert. Die bei Bereich 30–40° übergehende Fraktion (13.0 g) wird redestilliert, Ausb. 10.5 g (72%) *Orthoameisensäure-triäthylester*, Sdp.₇₆₀ 141–144°. Die bei Sdp._{0,1} 70–74° übergehende Fraktion (10.2 g) wird ebenfalls über eine 12-cm-Füllkörperkolonne redestilliert, Ausb. 9.6 g (60%) **3a**, Sdp._{0,01} 52–54°, n_D^{20} 1.4821.

14) *Umsetzung von Dimethylformimidiumsäure-methylester-methylsulfat mit Natriumalkoholat, Triäthylamin und 1a in absol. Äthanol*: Aus 4.6 g (0.2 g-Atom) *Natrium* in 110 ccm absol. *Äthanol* und 33.18 g (0.17 Mol) des *Formimidiums*salzes wie vorstehend beschrieben. Nach Abfiltrieren des Natriummethylsulfats gibt man 10.12 g (0.1 Mol) *Triäthylamin* und anschließend unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eis 9.35 g (0.1 Mol) **1a** zu. Die weitere Aufarbeitung erfolgt, wie unter 13) beschrieben. Ausb. 9.1 g (58%) **3a**, Sdp._{0,01} 53–55°, n_D^{20} 1.4822.

15) *Umsetzung von 2a mit Chlorharnstoff (1k)*: Zu 44.17 g (0.3 Mol) **2a** gibt man unter Rühren und Kühlen (Eis-Kochsalz) langsam 9.45 g (0.1 Mol) **1k**, wobei augenblicklich eine stark exotherme Reaktion erfolgt. Nach vollständigem Lösen wird 2 Stdn. bei Raumtemp. und 1 Stde. bei 60° gerührt, nach Abkühlen der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat i. Vak. fraktioniert, Ausb. 6.4 g (40%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-carbamoyl-isoharnstoff (3h)*, Sdp._{0,01} 80–82°.

16) *Umsetzung von 2a mit N-Chlor-N'-benzyl-harnstoff (1l)*

a) *Darstellung von 1l nach l. c.*¹⁴⁾: Zu einer Lösung von 32.6 g (0.3 Mol) *tert.-Butylhypochlorit* in 200 ccm absol. Methylenechlorid gibt man einige Tropfen *Brom*, dann portionsweise 37.51 g (0.25 Mol) *Benzylharnstoff* und rührt jeweils 1 Stde. bei Raumtemp. bzw. 40°. Die erhaltene Lösung wird im Rotationsverdampfer (Wasserstrahlvak.) eingengt. Das zurückbleibende grüngelbe Öl *erstarrt* nach längerem Stehenlassen im Kühlschranks. Nach mehrfachem Auswaschen mit tiefsiedendem Petroläther erhält man 22.7 g (50%) **1l**, Schmp. 86–92° (Lit.¹⁴): 85–90°).

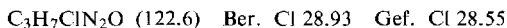
b) 44.17 g (0.3 Mol) **2a** und 18.45 g (0.1 Mol) **1l** werden bei Raumtemp., wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 5.3 g (22%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-benzylcarbamoyl-isoharnstoff (3i)*, Sdp._{0,001} 100–103°.

¹³⁾ Handbook of Chemistry and Physics, 48. Aufl., C-113, The Chemical Rubber Co., Cleveland 1967–68.

¹⁴⁾ F. D. Chattawa und D. F. S. Wunsch, J. chem. Soc. [London] **95**, 129 (1909).

17) Umsetzung von **2a** mit *N*-Chlor-*N'*,*N'*-dimethyl-harnstoff (**1 m**)

a) Darstellung von **1 m**: Aus 32.6 g (0.3 Mol) *tert*.-Butylhypochlorit in 200 ccm absol. Methylchlorid, einigen Tropfen *Brom* und 22.0 g (0.25 Mol) *N,N*-Dimethyl-harnstoff, wie unter 16a) beschrieben. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein Feststoff zurück, der aus Aceton umkristallisiert wird. Ausb. 20.7 g (67%) **1 m**, Schmp. 60–62° (Zers.).



b) Aus 44.17 g (0.3 Mol) **2a** und 12.25 g (0.1 Mol) **1 m**, wie unter 15) beschrieben. Ausb. 7.8 g (42%) *N,N*-Dimethyl-*O*-äthyl-*N'*-dimethylcarbamoyl-isoharnstoff (**3 k**), Sdp._{0.0015} 76–78°.

18) Umsetzung von **2a** mit *N*-Chlor-urethan (**1 n**): Zu 44.17 g (0.3 Mol) **2a** gibt man portionsweise unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz 12.35 g (0.1 Mol) **1 n**, rührt, bis alles gelöst ist, anschließend 2 Stdn. bei Raumtemp. und 1 Stde. bei 60°. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat i. Vak. fraktioniert. Ausb. 14.1 g (76%) *N,N*-Dimethyl-*O*-äthyl-*N'*-äthoxycarbonyl-isoharnstoff (**3 l**), Sdp._{0.001} 83–84°, n_D^{20} 1.4725.

19) Umsetzung von *Aminal-tert*.-butylester **5** (*Bis*-dimethylamino-*tert*.-butyloxy-methan) mit **1a**: Zu 26.14 g (0.15 Mol) **5**⁷⁾ und 100 ccm absol. Äther gibt man unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz 4.68 g (0.05 Mol) **1a**, läßt das Reaktionsgemisch innerhalb von 4–5 Stdn. auf –10° kommen und filtriert aus der gelben Lösung den hygroskopischen gelben Feststoff unter Stickstoff ab. Ausb. nach mehrfachem Waschen mit absol. Äther und absol. Aceton 3.0 g (44%) Tetramethylformamidiniumchlorid (*Perchlorat*: Schmp. 135°). Nach Abdestillieren des Äthers aus dem Filtrat unter Normaldruck und der niedrigsiedenden Anteile i. Wasserstrahlvak. wird der gelbe Rückstand in einer Mikro-Apparatur fraktioniert. Ausb. 1.4 g (18%) *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*N''*-acetyl-guanidin (**6a**), Sdp._{0.1} 78–81°.

20) Umsetzung von **5** mit *N*-Chlor-butylamid (**1e**): Aus 26.14 g (0.15 Mol) **5** in 100 ccm absol. Äther und 6.1 g (0.05 Mol) **1e**, wie unter 19) beschrieben. Nach Abfiltrieren des Tetramethylformamidiniumchlorids und fraktionierter Destillation i. Hochvak. erhält man ein gelbes Öl (2.6 g, Sdp._{0.001} 65–68°), das redestilliert wird. Ausb. 2.0 g (20%) *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*N''*-butyryl-guanidin (**6b**), Sdp._{0.001} 65–67°.

21) Umsetzung von *Tris*-dimethylamino-methan (**9**) mit **1a**: Aus 14.53 g (0.1 Mol) **9**⁸⁾ in 100 ccm absol. Äther und 4.68 g (0.05 Mol) **1a**, wie unter 19) beschrieben. Das Tetramethylformamidiniumchlorid wird unter Stickstoff abfiltriert, über P₂O₅ getrocknet (Roh-Ausb. 6.0 g) und aus absol. Aceton/Äthanol umgefällt. Reinausb. 4.5 g (66%) (*Perchlorat*: Schmp. 136°). Das Filtrat wird destilliert, bei Sdp.₅₀ 69–70° gehen 5.7 g (39%) **9** über, n_D^{20} 1.4335 (Lit.⁸⁾: Sdp.₄₉ 69°).