

Hellmut Bredereck, Gerhard Simchen und Helmut Porkert¹⁾

Orthoamide, XIII²⁾

Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der elektrophilen Substitution des Formyl-H-Atoms bei Orthoameisensäureamid-Derivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 25. August 1969)

Bei der Umsetzung von Orthoamiden mit *N*-Halogen-carbonsäureamiden, -harnstoffen und *N*-Chlor-urethan wurden Primär-Addukte nachgewiesen. Diese bilden in Gegenwart von Basen Ylide, welche über einen intramolekularen S_{E1} - oder S_{N1} -Mechanismus C-N-Knüpfung eingehen unter Bildung von *O,N*-Acetalen der entsprechenden Acylisocyanate (Isoharnstoffe).

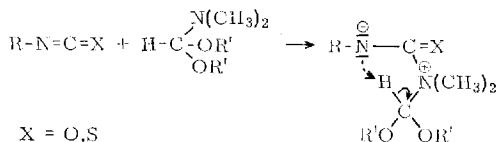
Orthoamides, XIII³⁾

Studies on the Mechanism of Electrophilic Substitution of the Formyl-H Atom in Ortho Formic Acid Amides

Ortho formic acid amides and *N*-halogen carboxylic acid amides, halogen ureas or *N*-chloro urethanes primarily react to give adducts; these form ylides in the presence of bases. The ylides react by an intramolecular S_{E1} - or S_{N1} -mechanism to give *O,N*-acetals of the corresponding acyl isocyanates (isoureas).

In der vorstehenden Mitteilung²⁾ haben wir über die Umsetzung von Orthoamiden mit *N*-Halogen-carbonsäureamiden, -harnstoffen und *N*-Chlor-urethan zu *O,N*-Acetalen der Acylisocyanate (Isoharnstoffen) berichtet. In der vorliegenden Arbeit beschäftigen wir uns mit dem Mechanismus dieser Reaktion.

Wir hatten früher festgestellt, daß bei der Addukt-Bildung aus Amidacetalen und Isocyanaten³⁾ sowie Isothiocyanaten⁴⁾ durch die Quartärsalzbildung am N-Atom das Formyl-H-Atom aktiviert und durch das gleichzeitig gebildete nucleophile Zentrum aufgenommen wird.



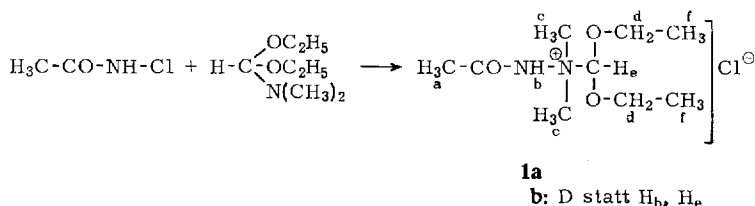
¹⁾ H. Porkert, Dissertat., Univ. Stuttgart 1968.

²⁾ XII. Mitteil.: H. Bredereck, G. Simchen und H. Porkert, Chem. Ber. 103, 245 (1970), vorstehend.

³⁾ H. Bredereck, G. Simchen und E. Göknel, Angew. Chem. 76, 861 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 704 (1964); Chem. Ber. 103, 236 (1970).

⁴⁾ H. Bredereck, G. Simchen und S. Rebsdats, Angew. Chem. 77, 507 (1965); Chem. Ber. 101, 1863 und 1872 (1968).

Beim Zusammengeben von Amidacetalen mit Verbindungen der Struktur $R-CO-NHX$ (N -Halogen-carbonsäureamiden, -harnstoffen und N -Chlor-urethan) bildet sich ein instabiles farbiges Öl, dessen Schwerlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln einen ersten Hinweis auf seine salzartige Struktur gibt.



Das NMR-Spektrum des aus N -Chlor-acetamid und Dimethylformamid-diäthylacetal erhaltenen Öles (**1a**) zeigt die für beide Komponenten charakteristischen Protonensignale im richtigen Verhältnis. Das Signal des „Formylprotons“ H_e überlagert hierbei das Quadruplett der OCH₂-Protonen d (Tab.).

Im Dimethylformamid-diäthylacetal ist das Formylwasserstoffatom acidifiziert, erkennbar an dem innerhalb weniger Minuten bei ca. 40° eintretenden Austausch gegen Deuterium⁵⁾; im vorliegenden Addukt **1a** ist diese Acidität verstärkt, bei Zugabe von Deuteroäthanol erfolgt bereits bei -5° innerhalb 1 Min. ein vollständiger H/D-Austausch. Im NMR-Spektrum des deuterierten Adduktes **1b** erscheinen nun die OCH₂-Protonen d als reines Quadruplett, das Signal von H_e tritt nicht mehr auf, dagegen das OH-Signal des gebildeten Äthanol.

NMR-Daten (δ ppm, TMS interner Standard) des Adduktes **1a** aus N -Chlor-acetamid und Dimethylformamid-diäthylacetal

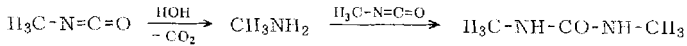
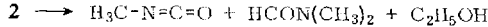
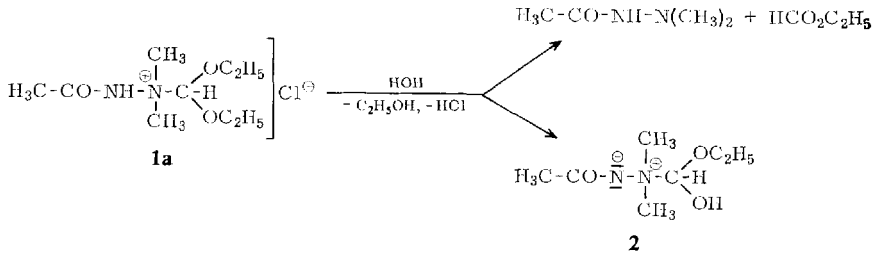
1a: ohne C₂H₅OD

1b: nach Zusatz von C₂H₅OD

Protonen	a	b	c	d	e	f	-OH
1a	2.96	9.88	2.18	3.53	3.47	1.22	--
Protonenverhältnis	3	1.1	6	5.1		6	
	s	s	s	m		t	
1b	2.97	--	2.11	3.70	--	1.23	5.92
	s		s	q		t	

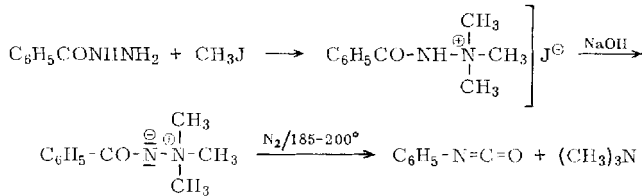
Einen Beweis für die Struktur des Adduktes **1a** ergab die Hydrolyse. Mit Wasser bzw. 2*n* NaOH erhielten wir in 68 bzw. 64proz. Ausb. N,N' -Dimethyl-harnstoff und in 16 bzw. 22proz. Ausb. N,N -Dimethyl- N' -acetyl-hydrazin. Somit erfolgt die Spaltung zum größeren Anteil zwischen den beiden N-Atomen über ein Betain **2** zu N,N' -Dimethyl-harnstoff und zum geringeren Anteil zwischen dem quartären N-Atom und dem benachbarten C-Atom zu N,N -Dimethyl- N' -acetyl-hydrazin.

⁵⁾ G. Simchen, S. Rebsdats und W. Kantlehner, Angew. Chem. **79**, 869 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 875 (1967).

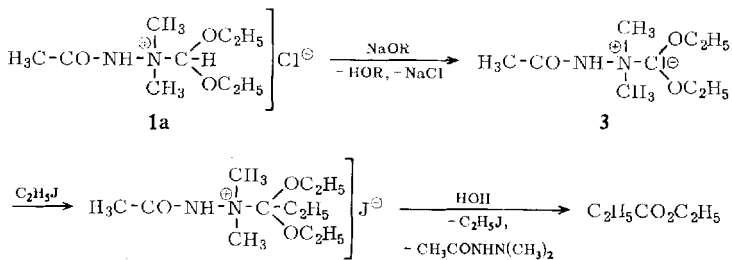


Ein Betain mit benachbarter $\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}$ -Bindung formulierte *Schmitz*⁶⁾ als Primäraddukt bei der Aminierung von Dimethylhydrazin mit 2-Acyl-oxaziridinen, dessen Hydrolyse ebenfalls durch Spaltung der $\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}$ -Bindung zu Tetramethyltetrazen und einem substituierten Harnstoff führt.

Auch *Gibson* und *Murray*⁷⁾ formulierten ein bei der Umsetzung von Benzoylhydrazin mit überschüssigem Methyljodid erhaltenes quartäres Salz als Addukt, das nach alkalischer Hydrolyse ein Betain mit $\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}$ -Struktur ergibt. Aus diesem erhalten die Autoren nach Pyrolyse unter Stickstoff Phenylisocyanat und Trimethylamin.



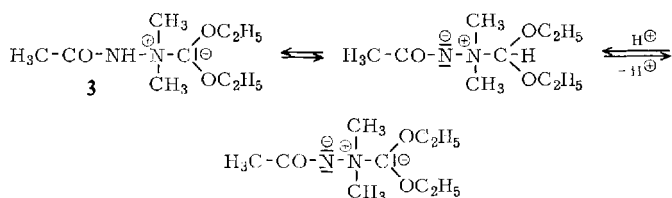
Da das Addukt **1a** ein quartäres Ammoniumsalz mit einem aciden H am C-Atom ist (s. oben) und quartäre Ammoniumsalze mit Basen Ylide bilden können, versuchten wir, durch Umsetzung von **1a** mit Natriumalkoholat und Äthyljodid sowie anschließende Hydrolyse die Bildung eines solchen Ylides nachzuweisen. Wir konnten zu 70% den erwarteten Propionsäure-äthylester isolieren und damit die Existenz des Ylides **3** beweisen.



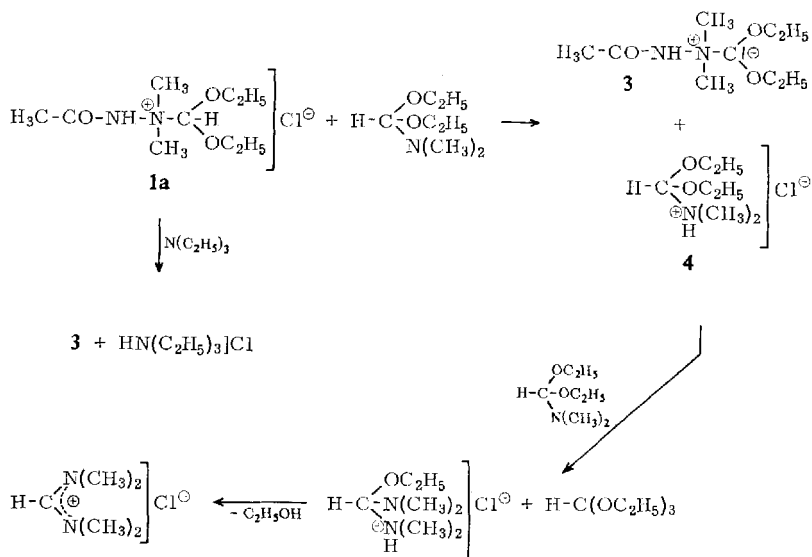
6) E. Schmitz, S. Schramm und H. Simon, *Angew. Chem.* **78**, 587 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 578 (1966).

7) M. S. Gibson und A. W. Murray, *J. chem. Soc. [London]* **1965**, 880.

Das Ylid **3** kann im Gleichgewicht auch als Zwitterion (Betain oder Aza-Ylid) oder auch als Anion (Ylid-Anion) vorliegen.



Bei der Umsetzung von *N*-Chlor-acetamid mit Dimethylformamid-diäthylacetal entsteht das Ylid **3** aus dem Addukt **1a** mit der überschüssigen Base Dimethylformamid-diäthylacetal. Die Bildung der Nebenprodukte Äthanol, Orthoameisensäure-äthylester und Tetramethylformamidiniumchlorid ²⁾ wird aus den Folgereaktionen des intermediär entstandenen Dimethylformamid-diäthylacetal-hydrochlorids (**4**) mit einem weiteren Mol Ausgangs-Acetal verständlich. Wie ein Versuch bestätigte, entsteht aus Dimethylformamid-diäthylacetal und äthanolischer HCl-Lösung Tetramethylformamidiniumchlorid. Aus dieser Reaktionsfolge erklärt sich der erforderliche 3-molare Überschuß an Dimethylformamid-diäthylacetal bzw. die äquimolare Menge an Dimethylformamid-diäthylacetal in Gegenwart von 1 Mol Triäthylamin ²⁾.

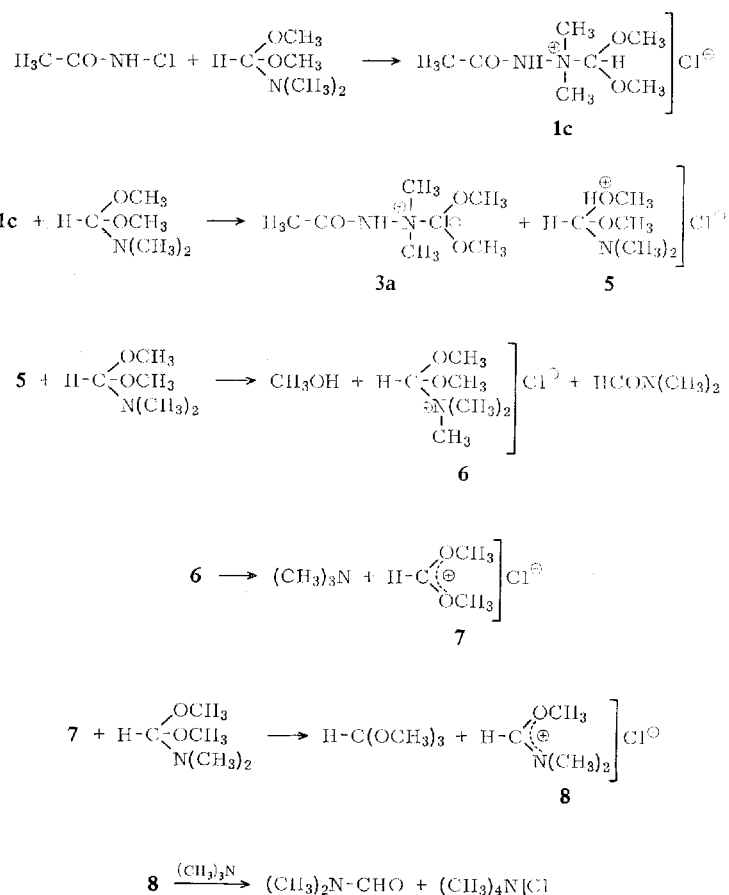


Die Bildung der bei der Umsetzung mit Dimethylformamid-*dimethyl*acetal erhaltenen Nebenprodukte Orthoameisensäure-trimethylester, Tetramethylammoniumchlorid und Dimethylformamid ²⁾ läßt sich dadurch erklären, daß die aus dem Addukt **1c** abgespaltene Säure die stärker basischen O-Atome des eingesetzten Dimethylacetals zu **5** protoniert. **5** setzt sich dann mit einem weiteren Molekül Ausgangs-Acetal

unter Bildung des Methochlorids **6** um, dessen Zerfall und Weiterreaktion mit 1 Mol Ausgangs-Acetal wir analog der von *Meerwein* und Mitarbb.⁸⁾ beschriebenen Reaktion von Dimethylformamid-diäthylacetal und Methyljodid formulieren.

Auch hier bestätigte ein Versuch, daß bei der Einwirkung von methanolischer HCl-Lösung auf Dimethylformamid-dimethylacetal Tetramethylammoniumchlorid entsteht.

Für die gesamte Reaktion ist eine 4-molare Menge an Dimethylformamid-dimethylacetal erforderlich; hingegen genügt auch hier in Gegenwart von Triäthylamin 1 Mol Amidacetal²⁾.



Nachdem Bildung und Struktur der Ylide als gesichert gelten können, bleibt noch die Frage nach dem anschließenden Ablauf der C—N-Knüpfung zu den *O,N*-Acetalen der Acylisocyanate.

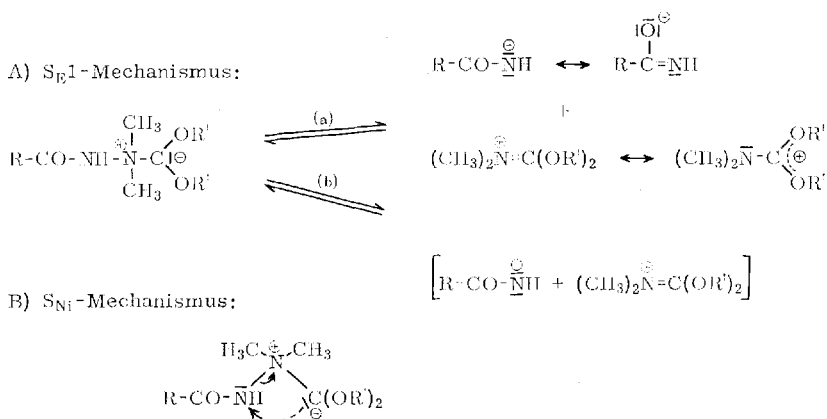
⁸⁾ *H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961).

Für diese läßt sich

A) ein S_E1 -Mechanismus (Ionenpaar- oder Eliminierungs-Rekombinationsmechanismus)⁹⁾ bzw.

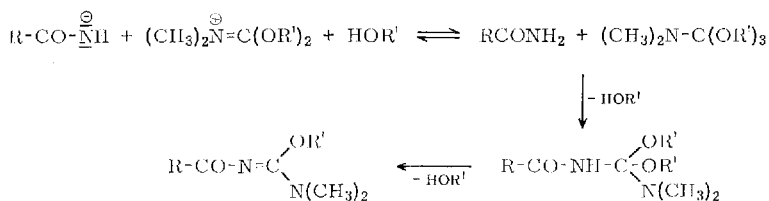
B) ein S_{N_i} -Mechanismus (intramolekularer Substitutionsmechanismus)^{9, 10)} diskutieren (s. auch l. c.⁴⁾).

Nach A) erfolgt die C—N-Knüpfung über eine primäre Dissoziation der Ylide in getrennte Ionenpaare (intermolekularer Mechanismus) (a) oder in innere Ionenpaare (intramolekularer Mechanismus) (b), nach B) über einen nucleophilen Angriff des C-Atoms auf die leicht polarisierbare N—N-Bindung des Ylids.



Für den intermolekularen Mechanismus nach A), (a) gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Die getrennten Ionenpaare reagieren mit dem bei der Reaktion gebildeten Alkohol (s. S. 259), die hierbei entstehenden Produkte bilden unter Alkoholabspaltung die Acylisocyanate.



Diese Reaktionsmöglichkeit kann durch den folgenden Versuch ausgeschlossen werden: *N,N*-Dimethyl-orthocarbamidsäure-triäthylester¹¹⁾ setzt sich weder unter den bei der Synthese der Acylisocyanate angewandten Reaktionsbedingungen noch bei höherer Temperatur mit Acetamid um.

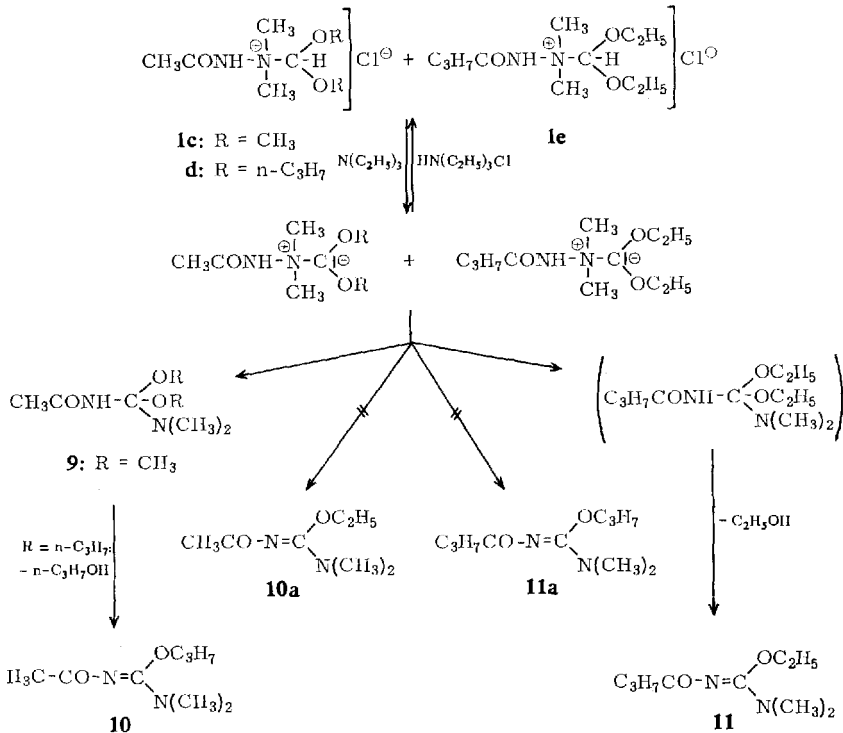
⁹⁾ D. J. Cram, Fundamentals of Carbanion Chemistry, S. 223, Academic Press, New York und London 1965; R. K. Hill und Tak-hang Chan, J. Amer. chem. Soc. **88**, 866 (1966).

¹⁰⁾ C. R. Hauser und S. W. Kantor, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1437 (1951).

¹¹⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und H. P. Beyerlin, Chem. Ber. **97**, 1834 (1964).

2. Die getrennten Ionenpaare reagieren untereinander zu den Endprodukten der Reaktion. Dieser Reaktionsablauf konnte durch folgende „Kreuzungsversuche“ ausgeschlossen werden. Wir ließen die Addukte aus *N*-Chlor-acetamid/Dimethylformamid-dipropylacetal (**1d**) und *N*-Chlor-butyramid/Dimethylformamid-diäthylacetal (**1e**) gleichzeitig und gleichmäßig in der Kälte unter Rühren zu frisch destilliertem Triäthylamin tropfen. Hierbei erhielten wir als einzige Reaktionsprodukte *N,N*-Dimethyl-*O*-propyl-*N'*-acetyl-isoharnstoff (**10**) (50%) und *N,N*-Dimethyl-*O*-äthyl-*N'*-butyryl-isoharnstoff (**11**) (40%) und nicht die „gemischten“ Verbindungen **10a** und **11a**, die bei einem intermolekularen Mechanismus ebenfalls hätten entstehen müssen.

Auch die Umsetzung der Addukte *N*-Chlor-acetamid/Dimethylformamid-dimethylacetal (**1c**) und *N*-Chlor-butyramid/Dimethylformamid-diäthylacetal (**1e**) in Gegenwart von Triäthylamin führte nicht zu „gemischten“ Verbindungen, sondern zu 40% **11** und 50% **9**.



Eine Entscheidung, ob die C–N-Knüpfung nun über einen intramolekularen $S_{\text{E}1}$ -Mechanismus A), (b), oder über einen $S_{\text{N}1}$ -Mechanismus (B) erfolgt, ist noch nicht möglich.

Beschreibung der Versuche

Addukt 1a (*N,N*-Dimethyl-*N*-diäthoxymethyl-*N'*-acetyl-hydrazinium-chlorid): Unter Rühren und Kühlen mit Eis gibt man zu 14.72 g (0.1 Mol) *Dimethylformamid-diäthylacetal* 4.67 g (0.05 Mol) *N*-Chlor-acetamid und trennt nach ca. 15 Min. im Scheidetrichter die untere gelbe ölige Schicht ab. Ausb. 7.4 g (62%). Das Öl ist instabil und muß sofort weiter verarbeitet werden.

Hydrolyse von 1a

a) Unter Rühren läßt man 14.8 g **1a** in 30–50 ccm dest. *Wasser* eintropfen, läßt 60 Stdn. stehen, erwärmt 3 Stdn. auf 40°, engt im Rotationsverdampfer ein, filtriert den farblosen Feststoff von dem grüngelben Öl ab und kristallisiert ihn aus Chloroform/Äther um. Ausb. 3.5 g (68%) *N,N*-Dimethyl-harnstoff, Schmp. 100–103° (Lit.¹²): 99.5–100°.

Das Öl wird in einer Mikroapparatur i. Wasserstrahlvak. fraktioniert: Ausb. 1.0 g (16%) *N,N*-Dimethyl-*N'*-acetyl-hydrazin, Sdp.₁₆ 97–100°, n_D^{25} 1.4488 (Lit.¹³): Sdp.₁₆ 98–99°, n_D^{25} 1.4494).

b) Wie vorstehend beschrieben, mit 14.8 g **1a** und 30 ccm 2*n* *NaOH*, Ausb. 3.3 g (64%) *N,N*-Dimethyl-harnstoff, Schmp. 100–103° und 1.4 g (22%) *N,N*-Dimethyl-*N'*-acetyl-hydrazin, dessen *Pikrat* bei 176–178° schmilzt.

$C_4H_{11}N_2O]C_6H_2N_3O_7$ (331.2) Ber. C 36.25 H 3.96 N 21.15 Gef. C 36.61 H 3.98 N 21.57

Umsetzung von 1a mit Natriumalkoholat/Äthyljodid und anschließende Hydrolyse: Zur Lösung von 3.45 g (0.15 g-Atom) *Natrium* in 75 ccm absol. *Äthanol* und 11.7 g (0.075 Mol) *Äthyljodid* läßt man 12.0 g (0.05 Mol) **1a** tropfen und rührt 3–4 Stdn. bei Raumtemp. Die so entstandene Lösung läßt man zu 80–100 ccm dest. *Wasser* tropfen und arbeitet, wie vorstehend beschrieben, auf. Aus dem im Rotationsverdampfer erhaltenen Destillat konnten nach Entfernen des Wassers durch azeotrope Destillation in einer Umlaufapparatur 3.5 g (70% ber. auf eingesetztes Äthyljodid) *Propionsäure-äthylester* isoliert werden. Sdp.₇₆₀ 99–100°, n_D^{20} 1.3828 (Lit.¹⁴): Sdp.₁ 99.1°, n_D^{20} 1.3839).

Umsetzung von Dimethylformamid-diäthylacetal mit einer äthanolischen HCl-Lösung: Zu 10–20 ccm absol. *Äthanol*, in das ca. 10 Min. unter Kühlen mit Eis gut getrockneter gasförmiger *Chlorwasserstoff* eingeleitet wurde, gibt man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz 44.17 g (0.3 Mol) *Dimethylformamid-diäthylacetal*, rührt 1 Stde. unter Kühlen und 3 Stdn. bei Raumtemp. Die Lösung wird i. Wasserstrahlvak. eingengt, der ausgefallene Feststoff (3.0 g) unter Stickstoff abfiltriert und mit einer äthanol. *Natriumperchlorat*-Lösung in *Tetramethylformamidiniumperchlorat* übergeführt, Schmp. 130–134° (Lit.¹⁵): 135.5–136.5°.

Umsetzung von Dimethylformamid-dimethylacetal mit einer methanolischen HCl-Lösung: Wie vorstehend beschrieben, aus 20 ccm absol. mit *HCl* gesätt. *Methanol* und 47.66 g (0.4 Mol) *Dimethylformamid-dimethylacetal*. Der beim Einengen erhaltene Feststoff (5.0 g *Tetramethylammoniumchlorid*) wird aus Äthanol/Aceton umkristallisiert und über *P₂O₅* getrocknet, Schmp. über 300° (Lit.¹⁶): über 310°.

Versuch einer Umsetzung von N,N-Dimethyl-orthocarbamidsäure-triäthylester mit Acetamid: 19.1 g (0.1 Mol) des *Orthoesters*¹¹) und 5.9 g (0.1 Mol) *Acetamid* werden unter Rühren bei Raumtemp. gemischt und 6 Stdn. bei 160° (Badtemp.) unter Rückfluß erhitzt. Bei der an-

¹²) T. L. Davis und K. C. Blanchard, J. Amer. chem. Soc. **45**, 1816 (1923).

¹³) R. L. Hinmann, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1645 (1956).

¹⁴) Handbook of Chemistry and Physics, 48. Aufl., C-493, The Chemical Rubber Co, Cleveland 1967–1968.

¹⁵) Z. Arnold, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 760 (1959).

¹⁶) L. Horner und H. Nickel, Liebig's Ann. Chem. **597**, 35 (1955).

schließenden Destillation werden die Ausgangsprodukte nahezu quantitativ zurückgewonnen. Orthoester, Sdp.₁₆ 68–70° (Lit.¹¹): Sdp.₁₇ 70–72°); Acetamid, Schmp. 81–82° (Lit.¹⁷): 82–83°).

Umsetzung der Addukte aus N-Chlor-acetamid und Dimethylformamid-dipropylacetal (1d) und aus N-Chlor-butynamid und Dimethylformamid-diäthylacetal (1e) mit Triäthylamin: 4.67 g (0.05 Mol) *N-Chlor-acetamid* gibt man unter Rühren und Kühlen mit Eis zu 17.25 g (0.1 Mol) des *Dipropylacetals* und trennt nach ca. 15 Min. das am Boden des Reaktionsgefäßes gebildete farbige Öl **1d** ab.

Analog erhält man aus 6.08 g (0.05 Mol) *N-Chlor-butynamid* und 14.72 g (0.1 Mol) des *Diäthylacetals* das farbige ölige Addukt **1e**.

1d und **1e** läßt man sofort nach ihrer Isolierung unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Kühlen mit Eis zu 30.3 g (0.3 Mol) *Triäthylamin* tropfen. Nach ca. 1 Stde. erhält man unter starker Wärmetönung ein gelbes Reaktionsgemisch, aus dem ein dichter farbloser Niederschlag ausfällt. Nach 1 stdg. Rühren bei Raumtemp. und 1–2 stdg. Rühren bei 60° läßt man abkühlen, filtriert ab (*Triäthylammoniumchlorid*) und fraktioniert das Filtrat i. Vak. Ausb. 4.4 g (50%) *N,N-Dimethyl-O-propyl-N'-acetyl-isoharnstoff* (**10**), Sdp._{0.1} 66–68° (Lit.²): Sdp._{0.1} 68–70° (Rohprodukt), Sdp._{0.01} 54–56° (Reinprodukt), und 4.75 g (40%) *N,N-Dimethyl-O-äthyl-N'-butyryl-isoharnstoff* (**11**), Sdp._{0.1} 77–79° (Lit.²): Sdp._{0.1} 74–76°).

Umsetzung der Addukte aus N-Chlor-acetamid und Dimethylformamid-dimethylacetal (1c) und aus N-Chlor-butynamid und Dimethylformamid-diäthylacetal (1e) mit Triäthylamin: Man läßt, wie vorstehend beschrieben, die Addukte aus 6.5 g (0.07 Mol) *N-Chlor-acetamid* und 17.88 g (0.15 Mol) des *Dimethylacetals 1c* sowie aus 8.5 g (0.07 Mol) *N-Chlor-butynamid* und 22.1 g (0.15 Mol) des *Diäthylacetals 1e* zu 30.3 g (0.3 Mol) *Triäthylamin* tropfen und arbeitet ebenfalls wie vorstehend auf. Ausb. 6.5 g (40%) **11**, Sdp._{0.01} 66–68°, und 6.0 g (50%) *Dimethylamino-acetamino-dimethoxy-methan* (**9**), Sdp._{0.01} 78–80° (Lit.²): Sdp._{0.01} 79–80°).

¹⁷) A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **14**, 2729 (1881).