

Reaktionen mit Aziridinen, XI<sup>1)</sup>

## Reaktionen von 1-Acylaziridinen mit Alkoholaten und Phenolaten

Helmut Stamm\* und Lutz Schneider

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Karlsruhe,  
D-7500 Karlsruhe 1, Kaiserstr. 12 \*)

Eingegangen am 9. April 1974

Die 1-Acylaziridine **1a**, **c** und **d** bilden mit Alkoholen und Phenolen bei Zusatz von Alkoholat *N*-acylierte Colaminäther (**3**, **4a–g**, **5**, **7a–h**, **8**). **1d** liefert bei geeigneter Basenkonzentration mit primären Alkoholen und mit Phenolen die entsprechenden Äther in guten Ausbeuten, mit  $\alpha$ -verzweigten Alkoholen wird in einer Nebenreaktion aus **1d** Diphenylamin abgespalten, während *o*-Substituenten der Phenole nur bei extremer Abschirmwirkung einen Einfluß auf die Produktbildung ausüben. Bei **1a** und **c** ist als Nebenreaktion die Abspaltung von Aziridin anscheinend unvermeidlich, bei der Umsetzung von **1c** mit Alkohol jedoch durch hohe Alkoholatkonzentration etwas unterdrückbar. Die Umsetzung von **1c** mit Phenol ergibt bei katalytischer Menge Alkoholat in einer weiteren Nebenreaktion den Colaminäther **6**.

Reactions with Aziridines, XI<sup>1)</sup>

### Reactions of 1-Acylaziridines with Alkoxides and Phenoxides

The 1-acylaziridines **1a**, **c**, and **d** react with alcohols and phenols in the presence of alkoxides to form *N*-acylated colamine ethers (**3**, **4a–g**, **5**, **7a–h**, **8**). Treatment of **1d** with primary alcohols or with phenols in the presence of suitable base concentrations produces the corresponding ethers in good yields, whereas upon treatment of **1d** with  $\alpha$ -branched alcohols diphenylamine is split from **1d** in a side reaction. *o*-Substituents of the reacting phenols influence the course of the reaction only if they exert an extreme shielding effect. With **1a** and **c** splitting off of aziridine as a side reaction is apparently inevitable, but it can be suppressed somewhat by high concentrations of alkoxide in the reaction of **1c**. Reaction of **1c** with phenol in the presence of catalytic amounts of alkoxide yields the colamine ether **6** in a further side reaction.

Nucleophile Ringöffnungen von 1-Acylaziridinen durch Alkohole unter Säurekatalyse sind bekannt<sup>2a,3)</sup>. Ohne Säurekatalyse verlaufen diese Reaktionen sehr langsam<sup>2a)</sup> und in anderer Weise<sup>2b)</sup>. Umsetzungen von 1-Acylaziridinen mit Alkoholaten führten nach bisherigen Befunden im allgemeinen nicht zu den einfachen Ringöffnungsprodukten, sondern zur Verdrängung des Aziridinringes von der Carbonylgruppe als Folge eines nucleophilen An-

\*) Neue Anschrift: Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, D-6900 Heidelberg, Neuenheimer Feld 364.

1) X. Mitteil.: H. Stamm, Tetrahedron Lett. 1971, 1205.

2) O. C. Dermer und G. E. Ham, Ethylenimine and other aziridines, Academic Press, New York und London 1969; — 2a) S. 248; — 2b) S. 252–255.

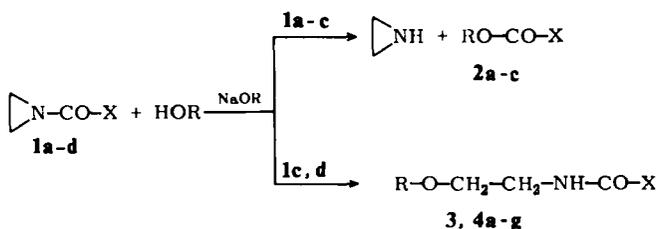
3) A. S. Deutsch und P. E. Fanta, J. Org. Chem. 21, 892 (1956).

griffs an der Carbonylgruppe<sup>2b,4,5</sup>). Die Bildung eines einfachen Ringöffnungsproduktes, eines *N*-(2-Alkoxyäthyl)amids, bei der Umsetzung mit Alkoholat ist lediglich mit 1-Mesitylaziridin und 1-(2,6-Dichlorbenzoyl)aziridin in einer schwer zugänglichen Literaturstelle beschrieben<sup>6</sup>), wobei offensichtlich die sehr sperrigen 2,6-disubstituierten Benzoylreste die sonst mit Alkoholat eintretenden Verdrängungen des Aziridins verhindern. Die Resistenz der Carbonylgruppe derartiger Benzoylreste gegenüber nucleophilem Angriff ist bekannt.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen der Reaktion von Acylaziridinen mit Carbanionen bzw. Enolat-Ionen haben wir die Umsetzungen von 1-Äthoxycarbonylaziridin (**1a**) und von 1-Carbamoylaziridinen mit Alkoholaten und Phenolaten studiert, teils aus präparativen Erwägungen heraus, teils um weitere Einsicht in die Konkurrenz der nucleophilen Reaktionen an 1-Acylaziridinen zu erhalten. Nach bisherigen Resultaten tendieren Nucleophile um so mehr zur Öffnung des Aziridinringes, je weicher sie sind<sup>1,7</sup>).

### A) Umsetzungen mit Alkoholaten

Die nach Literaturangaben mit Alkoholaten als ausgeprägt harten Nucleophilen eintretende Reaktion an der Carbonylgruppe von 1-Acylaziridinen **1a–c** ergibt die entsprechenden Verbindungen **2a–c** im Falle von **1a**<sup>2b</sup>) und **1b**<sup>5</sup>) ausschließlich bzw. mit sehr hohen Ausbeuten, während bei **1c** zwar nur **2c** als einziges Produkt angegeben ist, jedoch ohne Ausbeute<sup>4</sup>). Die stärkere Resonanzstabilisierung der Phenylcarbamoylgruppe im Vergleich zur Äthoxycarbonylgruppe oder Benzoylgruppe sollte indessen bei **1c** die Carbonylreaktion verlangsamen und damit unter Umständen die Aziridinringöffnung zum Zuge kommen lassen.



**1a, 2a:** X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**1b, 2b:** X = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**1c, 2c:** X = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**1d:** X = N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

**3:** X = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = Ät

**4a-g:** X = N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

	R		R
<b>4a</b>	Me	<b>4e</b>	tBu
<b>b</b>	Ät	<b>f</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>c</b>	Pr	<b>g</b>	H
<b>d</b>	iPr		

<sup>4</sup>) B. R. Baker und T. Neilson, J. Org. Chem. **29**, 1051 (1964).

<sup>5</sup>) H. W. Heine, M. E. Fetter und E. M. Nicholson, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2202 (1959), und T. Taguchi und M. Kojima, ebenda **81**, 4316 (1959).

<sup>6</sup>) P. Resnick et al., Armed Services Technical Information Agency Rept. (US) AD 250 307 (1960), AD 253 802 (1961), AD 258 248 (1961). — Zitiert nach <sup>2b</sup>).

<sup>7</sup>) H. Stamm, L. Schneider und W. Wiesert, Vortrag auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, 20. Sept. 1973, Bonn.

Tab. 1. Umsetzung von **1c** mit Natriumäthanolat

Nr.	NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (mmol)	<b>1c</b> (mmol)	Lösungs- mittel (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH) (ml)	Konz. an NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (mol/Liter) (etwa)	% Ausb. <b>2c</b>	<b>3</b>
1	10	10	10	1.0	44	48
2	12.6	12.6	30	0.42	39	31
3	17	17	50	0.34	64	28
4	2	20	30	0.072	65	19
5	17	17	250	0.068	74	11

Tatsächlich fanden wir nun, daß **1c** und Natriumäthanolat nicht nur Phenylcarbamid-säure-äthylester (**2c**) sondern auch *N*-(2-Äthoxyäthyl)-*N'*-phenylharnstoff (**3**) ergeben. Das Ausbeuteverhältnis der beiden Produkte **2c**:**3** hatten wir bei Einsatz äquimolarer Mengen Natriumäthanolat zunächst zu etwa 1 ermittelt (Tab. 1, Versuch 2). Wir waren daher überrascht, bei katalytischen Mengen Natriumäthanolat ein Verhältnis von 3.4:1 zu erhalten (Tab. 1, Versuch 4). Da für die beiden konkurrierenden Reaktionen unterschiedliche Reaktionsordnungen schwer verständlich sind, blieb als Erklärung nur ein Unterschied in der Reaktivität zwischen freien Alkoholat-Ionen einerseits und Ionenpaaren bzw. höheren Aggregaten andererseits. Entsprechende Unterschiede bei nucleophilen Reaktionen wurden für Enolat-Ionen z. B. von *Brändström*<sup>8)</sup> und *Forsblad*<sup>8)</sup> festgestellt. Wenn man daher annimmt, daß die freien Alkoholat-Ionen bevorzugt mit der Carbonylgruppe von **1c** reagieren und die Alkoholat-Ionen der Ionenpaare bevorzugt mit dem Aziridinring von **1c**, wird das Ergebnis des Versuches mit katalytischer Menge plausibel. Dann sollte es weniger auf das Mengenverhältnis der Reaktanten, sondern stattdessen auf die während der Umsetzung gleichbleibende Konzentration an Natriumäthanolat ankommen, indem zunehmende Verdünnung die freien Ionen und damit die Bildung von **2c** begünstigen. Ein solcher Trend ließ sich experimentell bestätigen, wie aus Tab. 1 hervorgeht, insbesondere bei Vergleich von Versuch 1, 3 und 5.

Tab. 2. Umsetzungen von **1d** mit Natriumalkoholaten NaOR

R	Reaktions- bedingungen <sup>a)</sup>	b)	Isolierte Produkte
Me	3 d 40°C	K	67% <b>4a</b>
Ät	28 d RT	K	54% <b>4b</b>
Pr	9 d RT	Chr	86% <b>4c</b> , < 1% (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCO <sub>2</sub> Pr <sup>8a)</sup>
iPr	12 d RT	Chr	42% <b>4d</b> , 38% (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH, 13% <b>1d</b>
tBu	3 d RT	Chr	15% <b>4e</b> , 10% (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH, 12% <b>1d</b>
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5 d 40°C	K	91% <b>4f</b>
H	2 d in siedendem tBuOH/H <sub>2</sub> O	Chr	34% <b>4g</b> , 22% (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH

a) RT - Raumtemperatur.

b) K: Aufarbeitung und Isolierung durch Umkristallisieren. Chr: Chromatographische Aufarbeitung.

8) Vgl. z. B.: A. *Brändström*, Ark. Kemi 13, 51 (1958); I. *Forsblad*, ebenda 13, 343 (1958).

Nachdem die Mesomerie im Carbamoylsubstituenten von **1c** den Carbonylangriff genügend verlangsamt, um eine konkurrierende Ringöffnung zuzulassen, sollte eine zusätzliche sterische Abschirmung der Carbonylgruppe die Ringöffnung zur Hauptreaktion machen. Die aufgeführten Resultate der Umsetzung von **1d** mit äquimolaren Mengen von verschiedenen Alkoholaten im jeweiligen Alkohol bestätigen dies (Tab. 2). Die Versuchsbedingungen (längeres Stehenlassen bei Raumtemperatur oder wenig erhöhter Temperatur) wurden in keinem Falle optimiert. Das Produkt kann manchmal als ausfallender Niederschlag isoliert werden. Nur in wenigen Fällen wurden die Produkte chromatographisch isoliert, um ein möglichst genaues Bild zu gewinnen. Trotz der nicht optimierten Versuchsbedingungen ist zu erkennen, daß bei primären Alkoholaten Konkurrenzreaktionen kaum eine Rolle spielen, wenn überhaupt<sup>8a</sup>). Schon das Ausbleiben des charakteristischen Aziridingeruches, der bei den Umsetzungen von **1c** wahrzunehmen war, zeigte die Unterdrückung der Aziridinverdrängung an. 2-Propanolat und *tert*-Butylat reagieren dagegen mit Aziridinring und Carbonylgruppe von **1d** etwa gleich schnell, wie das Produktverhältnis (Tab. 2) erweist. Anders als bei **1a**—**c** wird hier beim Carbonylangriff nicht der Aziridinring, sondern Diphenylamin verdrängt, was man auf die gute nucleofuge Eigenschaft bzw. geringe Basizität des Diphenylamin-Ions zurückführen kann. Vermutlich ist dagegen für die Verdrängung des Aziridinringes vor oder während der Ablösung des Aziridins eine Protonierung des Aziridinstickstoffs erforderlich.

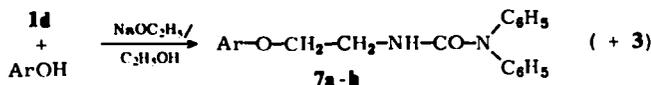
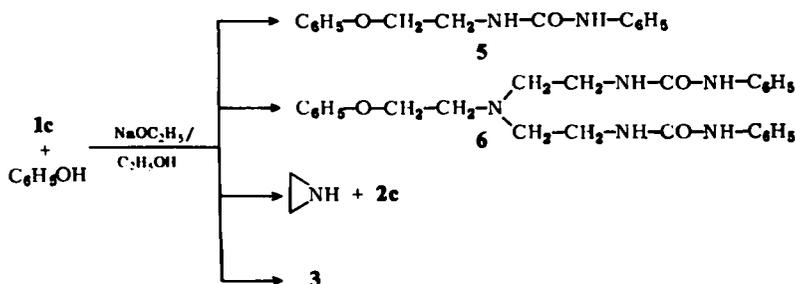
Eine nachträgliche alkohololytische Abspaltung von Diphenylamin aus **4d** bzw. **e** als Hauptquelle des isolierten Diphenylamins ist aus mehreren Gründen auszuschließen. Die Umsetzungen der primären Alkoholate mit **1d** ergaben kein Diphenylamin, auch nicht bei chromatographischer Aufarbeitung (Verbindung **4c**). Ferner nahmen bei dünnschichtchromatographischer Verfolgung der Umsetzung die Flecken für **4d** und für Diphenylamin etwa in gleichem Maße zu. Schließlich gab die Umsetzung von *tert*-Butylat mit **1d** bereits nach kurzer Zeit eine schnell zunehmende Grünfärbung (das Anion des Diphenylamins ist grün).

Das von den primären Alkoholaten abweichende Verhalten von 2-Propanolat und *tert*-Butylat ist in seiner Ursache unklar. Ein entsprechender unmittelbarer sterischer Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeiten ist angesichts der doch ziemlich stark abgeschirmten Carbonylgruppe von **1d** nicht leicht einzusehen. Man sollte daher auch die etwas höhere Basizität dieser beiden Alkoholate sowie ein abweichendes Ausmaß der Bildung von Ionenpaaren oder höheren Aggregaten in die Diskussion mit einbeziehen. Gegen eine unmittelbare sterische Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeiten spricht ferner das Ergebnis der Umsetzung von **1d** mit Natriumhydroxid (Tab. 2).

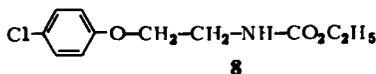
<sup>8a</sup>) *Nachsatz b. d. Korr. (11. Juli 1974)*: Bei der nachträglichen Untersuchung des Säulen-chromatographievorlaufes von **4c** wurden knapp 1% Diphenylcarbamidsäure-propylester (unrein, als nicht kristallisierendes Öl) identifiziert durch IR- und <sup>1</sup>H-NMR-spektrographischen Vergleich mit authentischem Material. IR (KBr): 1705 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR in CDCl<sub>3</sub>: δ = 7.31 ppm, s, Phenyl; δ = 4.15 ppm, mc (t, *J* ca. 6.5 Hz), O—CH<sub>2</sub>; δ = 1.1—2.0 ppm, m, C—CH<sub>2</sub>—C; δ = 0.88 ppm, mc (t, *J* ca. 7.3 Hz), CH<sub>3</sub>. — Daß der Carbonylangriff bei diesem primären Alkohol nicht zur Abspaltung von Diphenylamin wie bei 2-Propanol oder *tert*-Butylalkohol, sondern zur Abspaltung des Aziridinringes führt, läßt sich zwanglos mit einer leichteren Protonierung des Aziridinstickstoffes von **1d** oder seinem intermediären Carbonyladdukt durch einen primären Alkohol erklären.

## B) Umsetzungen mit Natriumphenolaten

Wenige Beispiele einer Umsetzung von Acylaziridinen mit Phenolen unter Basenkatalyse sind beschrieben worden. Aus 1-Aryloxy-carbonylaziridinen wurden mit dem entsprechenden Natriumphenolat in Xylol die entsprechenden Tris(2-aryloxyäthyl)isocyanursäuren hergestellt<sup>9)</sup>. In wasser- und triäthylamin-haltigem Dioxan wurden aus 1-Aryloxy-carbonylaziridinen mit Phenol bzw. 4-Chlorphenol die entsprechenden *N,N'*-Bis(2-aryloxyäthyl)harnstoffe erhalten und aus 1-(4-Chlorphenoxy-carbonyl)aziridin nur mit 4-Äthoxyphenol der entsprechende 2-Aryloxyäthylcarbamidsäure-äthylester in mäßiger Ausbeute<sup>10)</sup>. Weiter ist unseres Wissens nur noch ein zweites Beispiel einer Synthese eines *N*-acylierten 2-Aryloxyäthylamins aus einem 1-Acylaziridin und einem Phenolat beschrieben, bei dem unverdünntes Phenol und 1-Äthoxy-carbonylaziridin durch Zusatz von Natriummethanolat 44% *N*-Äthoxycarbonyl-2-(phenoxy)-äthylamin ergaben<sup>11)</sup>. Eine allgemeinere Methode verlangt natürlich die Anwendung eines geeigneten Lösungsmittels. Auch bei Säurekatalyse wurde *N*-Äthoxycarbonyl-2-(phenoxy)-äthylamin nur in 35proz. Ausbeute erhalten<sup>11)</sup>. Die Umsetzung eines Phenols mit einem 1-Carbamoylaziridin ist noch nicht beschrieben worden.



	Ar		Ar
<b>7a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>7e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>f</b>	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>c</b>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>g</b>	2-iPr-5-ClI <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b>d</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>h</b>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>



Wir haben Natriumphenolate in alkoholischer Lösung mit den Acylaziridinen **1a**, **c** und **d** umgesetzt (Tab. 3). Anders als bei den Umsetzungen der Alkoholate mit 1-Acylaziridinen genügt bei den Umsetzungen der Phenolate eine katalytische Menge Base (Alkoholat) zur Erzeugung der einfachen Ringöffnungsprodukte **5**, **7a-h** und **8**.

<sup>9)</sup> Dow Chemical Co. (Erf. G. E. Ham, H. L. Hairston und D. A. Tomalia), US-Pat. 3409618 (5. Nov. 1968) [C. A. **70**, 20092 e (1969)].

<sup>10)</sup> Y. Iwakura und A. Nabeya, J. Org. Chem. **26**, 4384 (1961).

<sup>11)</sup> Dow Chemical Co. (Erf. G. E. Ham und L. Levine), US-Pat. 3320302 (16. Mai 1967) [C. A. **68**, 68687 p (1968)].

Tab. 3. Umsetzungen verschiedener Natriumphenolate mit Acylaziridinen **1a**, **c** und **d** in alkoholischer Lösung

Nr.	Aziridin	Phenol ArOH	Molverhältnis NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> :ArOH:1	Reaktionsbedin- gungen <sup>a)</sup> und Aufarbeitung <sup>b)</sup>	Isolierte Produkte
1	<b>1a</b>	4-Chlorphenol	1:1:1	7 d RT, Chr	40% <b>8</b>
2	<b>1a</b>	4-Chlorphenol	1:2.5:2.5	7 d RT, K	<30% <b>8</b>
3	<b>1c</b>	Phenol	1:1:1	28 d RT, Chr	35% <b>5</b> , 14% <b>3</b> , 30% <b>2c</b> , <1% <b>6</b> (?)
4	<b>1c</b>	Phenol	1:6:6	28 d RT, Chr	45% <b>5</b> , 19% <b>2c</b> , 16% <b>6</b>
5	<b>1c</b>	Phenol	1:8:4	9 h Sieden, Chr	40% <b>5</b> , 28% <b>2c</b> , 14% <b>6</b>
6	<b>1d</b>	Phenol	1:1:1	42 d RT, Chr	40% <b>7a</b> , 51% <b>4b</b> , 3% (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH
7	<b>1d</b>	Phenol	1:2:2	42 d RT, Chr	87% <b>7a</b> ,
8	<b>1d</b>	Phenol	2:3:1	14 d RT, K	74% <b>7a</b>
9	<b>1d</b>	4-Chlorphenol	2:3:2	5 d RT, K	55% <b>7b</b>
10	<b>1d</b>	4-Phenylphenol	2:2:1	6 d RT, K	69% <b>7c</b>
11	<b>1d</b>	4-Äthoxyphenol	2:2:1	7 d RT, K	26% <b>7d</b>
12	<b>1d</b>	2-Chlorphenol	2:2:1	20 d RT, K	41% <b>7e</b>
13	<b>1d</b>	Guajacol	2:3:2	14 d RT, K	53% <b>7f</b>
14	<b>1d</b>	Thymol	2:2:1	12 d RT, K	51% <b>7g</b>
15	<b>1d</b>	2,6-Dimethylphenol	1:2:2	42 d RT <sup>c)</sup> , Chr	60% <b>7h</b>
16	<b>1d</b>	2,6-Di- <i>tert</i> - butylphenol	1:1:1	21 d RT, Chr	78% <b>4b</b>

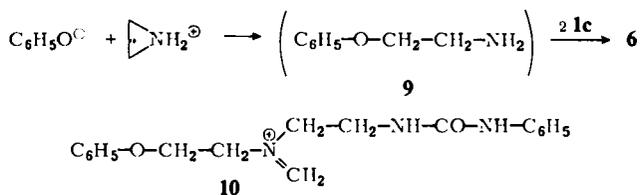
a) RT = Raumtemperatur.

b) Chr: Chromatographische Aufarbeitung. K: Aufarbeitung und Isolierung durch Umkristallisieren.

c) In *tert*-Butylalkohol.

Eine äquimolare Menge Alkoholat ist sogar schädlich, indem das durch Verbrauch des Phenolates rückgebildete Alkoholat kräftig um das Substrat konkurriert (Tab. 3, Versuch Nr. 3, 6, 16). Wie eine Berechnung der Gleichgewichtskonzentrationen an Alkoholat und Phenolat etwa bei halbem Umsatz für Versuch 6 zeigt, muß Alkoholat schneller als Phenolat mit einem Acylaziridin unter Ringöffnung reagieren. Man muß sich daher hüten, weichen Nucleophilen für die Ringöffnung nur deshalb eine größere Reaktionsgeschwindigkeit zuzuschreiben als harten Nucleophilen, weil letztere in stärkerem Maße Konkurrenzreaktionen an der Carbonylgruppe eingehen. Abgesehen von dieser Klärung des Einflusses der Basenmenge wurde kein Versuch unternommen, Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung zu optimieren.

Beim Acylaziridin **1c** läßt sich durch Verringerung der Basenmenge die Ausbeute an einfachem Ringöffnungsprodukt **5** nicht wesentlich erhöhen, obwohl die Bildung des Konkurrenzproduktes **3** auch in diesem Falle dadurch unterdrückt wird (Tab. 3, Versuch Nr. 3, 4 und 5). Die ebenfalls konkurrierende Carbonylreaktion wird nur wenig dadurch beeinflußt, wie die Ausbeuten an **2c** zeigen. Also muß entweder die durch den Phenolüberschuß festgelegte äußerst geringe Gleichgewichtskonzentration an Natriumalkoholat schnell genug und ausschließlich im Sinne einer Aziridinverdrängung reagieren, in Übereinstimmung mit dem unter Abschnitt A) geschilderten Trend, oder es muß auch Phenolat die Aziridinverdrängung bewirken können. Diese zweite Möglichkeit wäre vielleicht weniger mit einem direkten Carbonylgriff als mit einer einleitenden Deprotonierung am Anilinstickstoff von **1c** (Reaktionstyp ElcB) bzw. vom am Aziridinstickstoff protonierten **1c** vereinbar. Als Komplikation ist bei der Umsetzung von **1c** mit Phenol und katalytischer Menge Base die zunächst überraschende Bildung der Verbindung **6** zu beobachten, deren Strukturermittlung im Abschnitt C) dargelegt wird.



Als einziger mit allen Befunden und dem bekannten Reaktionsverhalten der Aziridine verträglicher Entstehungsweg für **6** kommt die intermediäre Bildung von **9** und dessen sukzessive Reaktion mit zwei Äquivalenten **1c** in betracht. Die Ringöffnung von Acylaziridinen durch Amine ist bekannt. Das Amin **9** muß eigentlich zwangsläufig entstehen in einer Reaktionsmischung, die Phenol, Phenolat und freies Aziridin enthält. Das entsprechend der jeweiligen Menge **2c** zu erwartende freie Aziridin war an der alkalischen Reaktion des Gasraums und im Versuch 3 auch am Geruch zu erkennen. Die Bildung von Verbindungen des Typs **9** aus Phenolen und Aziridinbasen in alkoholischer Lösung ist beschrieben<sup>12)</sup>. Allerdings entstehen dabei gleichzeitig in etwa gleicher Menge *N*-(2-Aryloxyäthyl)äthylendiamine [1-Amino-2-(2-aryloxyäthylamino)äthane], also Verbindungen aus Phenol und Aziridin im Verhältnis

<sup>12)</sup> L. B. Clapp, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2584 (1951).

1:2<sup>12)</sup>. Eine derartige Verbindung wurde von uns neben **6** nicht aufgefunden, auch nicht eine durch weitere Umsetzung mit **1c** daraus hervorgegangene<sup>13)</sup>. Wir führen das Ausbleiben derartiger Produkte auf die Anwesenheit von Natriumphenolat zurück, weil so das durch Phenol protonierte Aziridin praktisch nur von dem in ausreichender Menge vorliegenden Phenolat angegriffen wird<sup>14)</sup>. Entsprechend sollte sich die zitierte<sup>12)</sup> Umsetzung von Phenolen mit Aziridinbasen durch Zusatz von Phenolat präparativ verbessern lassen.

Eine Verbindung vom Typ **6** ist wahrscheinlich auch aus 4-Chlorphenol und **1a** in Versuch 2 (Tab. 3) als Nebenprodukt entstanden. Das ohne chromatographische Aufarbeitung erhaltene Kristallinat bestand laut DC überwiegend aus **8**, neben dem jedoch eine zweite Substanz mit chromatographischem Verhalten ähnlich **6** vorlag. Anders als bei der Umsetzung von **1c** mit Phenolat ließ sich die Ausbeute des einfachen Ringöffnungsprodukts (**8**) durch Basenunterschuß nicht verbessern (Versuch 1 und 2, Tab. 3). Komplikationslos wurden die Verbindungen **7a–g** aus **1d** erhalten, sofern entweder Phenolat im Überschuß oder aber weniger Base als Phenol eingesetzt wurde. Die Methode scheint allgemein gut brauchbar zu sein zur Erzeugung einer Aryloxy-äthylaminy-Gruppierung. Ein einzelner *o*-Substituent im Phenol hemmt die Reaktion noch nicht merklich (Versuch 12, 13, 14, Tab. 3), auch ein Isopropylrest nicht, der doch sonst etwa die Farbreaktion eines Phenols mit Eisen(III)-chlorid verhindert. Bei zwei Methylgruppen in beiden *o*-Stellungen wurde noch eine gute Ausbeute erzielt, wobei allerdings die Umsetzung in *tert*-Butylalkohol durchgeführt wurde (Versuch 15, Tab. 3). Bei *tert*-Butylgruppen in beiden *o*-Stellungen ist nur noch die konkurrierende Alkohololyse von **1d** zu **4b** zu beobachten (Versuch 16, Tab. 3).

### C) Spektroskopische Eigenschaften der neuen Verbindungen

Alle von uns hergestellten *N*-Acylcolaminäther sind noch nicht beschrieben worden. Daher soll das Wesentliche der in den Tabellen 4 und 5 sowie im experimentellen Teil angegebenen spektroskopischen Daten kurz besprochen werden.

Bei den IR-Spektren ist deutlich zwischen den Monophenylharnstoffverbindungen **3**, **5** und **6** einerseits und den Diphenylharnstoffverbindungen andererseits zu unterscheiden. Letztere zeigen die Amid-I-Bande zwischen 1648 und 1672  $\text{cm}^{-1}$ , d. h. im normalen Bereich, während ihre Amid-II-Bande bei ungewöhnlich niedrigen Wellenzahlen liegt, um 1500  $\text{cm}^{-1}$  oder niedriger. Die Angabe der Amid-II-Banden ist insofern etwas problematisch, als in diesem Bereich auch noch andere Absorptionen der betreffenden Verbindungen liegen müssen und die beobachteten Banden im allgemeinen mehrere Schultern aufweisen. Die Monophenylharnstoffverbindungen zeigen dagegen die Amid-II-Banden im normalen Bereich (um 1550  $\text{cm}^{-1}$ ) und dafür die Amid-I-Bande bei relativ niedrigen Wellenzahlen (um 1630  $\text{cm}^{-1}$ ).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Diphenylharnstoffverbindungen lassen die sterisch erzwungene Verdrehung der beiden Phenylreste gegenüber der Harnstoffebene indirekt erkennen, indem die Phenylprotonen ein Singulett bei  $\delta = 7.30$  ppm liefern, wie man es von einem Alkylbenzol und nicht von einem Anilinderivat her kennt. Die Phenylprotonen der Monophenylharnstoffe zeigen dagegen wie gewöhnlich ein Multiplett. Charakteristisch in den Spektren aller Verbindungen ist die Signalgruppe des Colaminteils der Moleküle. Für die Alkyläther **3** und **4a–f** sind beide Methylengruppen fast isochron. Die Multiplettform nähert sich im Aussehen

<sup>13)</sup> Bei der chromatographischen Trennung im Versuch 4 (Tab. 3) konnte die auf die Säule aufgetragene Substanzmenge bis auf 2.6% zurückgewonnen werden.

<sup>14)</sup> Vgl. *H. Stamm*, Chem. Ber. **99**, 2556 (1966).

einer Singulettform bzw. zwei dicht beisammenliegenden ungleich hohen Singulett. Bei den Arylthern sind die chemischen Verschiebungen der beiden Methylengruppen deutlich verschieden, so daß zwei Multipletts resultieren. Das NH-Signal der Diphenylharnstoffverbindungen liegt ziemlich konstant bei  $\delta = 5.0$  ppm, also bei verhältnismäßig hohem Feld, wahrscheinlich als Folge des Ringstromeffektes der verdrillt stehenden Phenylringe.

Die Analyse der Verbindung **6** ergab den Aufbau: Phenol + 3 **1c** – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO. Danach standen verschiedene isomere Derivate des 2-Phenoxyäthylamins zur Diskussion, zwischen denen das IR-Spektrum keine a priori-Entscheidung erlaubte. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Hexadeuterioacetone<sup>15)</sup> schließt über die Methylensignale und deren Entkopplung eine *N*-(Phenylcarbamoyl)-2-phenoxyäthylamin-Struktur aus, wobei ein Vergleich mit den Verschiebungswerten von **5** diese Folgerung bekräftigt. Darüber hinaus spricht das Auftreten von zwei annähernd<sup>16)</sup> gleichintensiven, in Tetradeuteriomethanol durch H-D-Austausch verschwindenden NH-Signalen bereits für die symmetrische Struktur **6**.

Bei Struktur **6** muß die bei höchstem Feld liegende, sechs Protonen entsprechende Signalgruppe durch Aminprotonierung um mehr als 1 ppm zu tieferem Feld verschoben werden, was tatsächlich in dem in Trifluoressigsäure aufgenommenen Spektrum eintritt. Die Aufnahme eines Massenspektrums war erst oberhalb einer Einlaßtemperatur von 120°C möglich. Das Molekül-Ion konnte nicht beobachtet werden. Der Peak höchsten *m/e*-Wertes ist 312. Eine vernünftige Strukturzuordnung für diesen *m/e*-Wert sehen wir in **10**. Von diesem Schlüsselbruchstück lassen sich die meisten anderen Peaks ableiten. Eine unabhängige Molekülmassebestimmung stellte sicher, daß *m/e* = 312 nicht das Molekül-Ion ist.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und ganz besonders der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Massenspektrometer MAT 311 der Firma Variamat (Direkteinlaß), NMR-Spektrometer T 60 der Firma Varian, IR-Spektrometer 257 und 325 der Firma Perkin-Elmer.

*Umsetzung von 1c mit Natriumäthanolat* (Tab. 1): Die nach den Angaben der Tab. 1 aus Natrium, Äthanol und **1c** hergestellte Lösung blieb 12 d bei Raumtemp. stehen. Nach Verjagen des Äthanol im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 25–30 cm hoch) chromatographiert, wobei zunächst mit Dichlormethan **2c** und dann mit Äthylacetat **3** eluiert wurde.

**4a–e, allgemeine Methode:** In 25 bis 50 ml des betreffenden wasserfreien Alkohols wurden nacheinander die unten angegebenen Mengen Natrium (bzw. Natriumhydrid bei *tert*-Butylalkohol) und **1d** gelöst. Nach der Umsetzung (Tab. 2) wurde der überschüssige Alkohol im Rotationsverdampfer verjagt und die Lösung des Rückstands in Dichlormethan mit Wasser neutral gewaschen. Die weitere Aufarbeitung geschah nach den unten folgenden Einzelangaben. Schmelzpunkte, Analysen und Spektren s. Tab. 4 und 5.

*N'-(2-Methoxyäthyl)-N,N-diphenylharnstoff (4a):* Umsetzung von 20 mmol Natrium und 10 mmol **1d**. – Aufarbeitung über eine Trockensäule (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator 254 nm, 2 cm dick, 100 cm hoch) mit Benzol/Aceton (9:1). Die entwickelte Säule wurde aufgeschnitten, an der Luft getrocknet und die die Substanz führende Zone (zwischen 37

<sup>15)</sup> Deuteriochloroform löst zu wenig **6**.

<sup>16)</sup> Die Integration der Signale bringt wegen des ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses nur ungenaue Werte.

und 80 cm von unten her gemessen) unter UV-Licht markiert und herausgeschnitten. Diese Zone wurde mit Aceton extrahiert. Der nach Verjagen des Acetons verbleibende Rückstand wurde zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert.

*N'-(2-Äthoxyäthyl)-N,N-diphenylharnstoff (4b)*: Umsetzung von 25 mmol Natrium und 10 mmol **1d**. — Aufarbeitung durch Umkristallisieren aus Petroläther und anschließend zweimal aus Cyclohexan.

*N,N-Diphenyl-N'-(2-propoxyäthyl)harnstoff (4c)*: Umsetzung von 10 mmol Natrium mit 10 mmol **1d**. — Aufarbeitung durch Chromatographie über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 30 cm hoch) mit Dichlormethan.

*N'-(2-Isopropoxyäthyl)-N,N-diphenylharnstoff (4d)*: Umsetzung von 10 mmol Natrium mit 10 mmol **1d**. — Aufarbeitung durch Chromatographie über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 30 cm hoch), wobei mit Dichlormethan nacheinander Diphenylamin und nicht umgesetztes **1d** eluiert wurden und dann mit Äthylacetat **4d**.

*N'-(2-tert-Butoxyäthyl)-N,N-diphenylharnstoff (4e)*: Umsetzung von 5 mmol Natriumhydrid-Dispersion (50proz.) und 5 mmol **1d**. — Aufarbeitung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 3 cm dick, 40 cm hoch) des petrolätherlöslichen Anteils, wobei nach Abtrennen eines Vorlaufes mit Benzol durch anschließende Elution mit Dichlormethan nacheinander nicht umgesetztes **1d** und dann **4e** isoliert wurden.

*N'-(2-Benzoyloxyäthyl)-N,N-diphenylharnstoff (4f)*: In 50 ml Benzylalkohol wurden nacheinander 1.15 g (50 mmol) Natrium und 5.95 g (25 mmol) **1d** gelöst. Nach 5 d bei 40°C wurde erst mit verd. Salzsäure und dann mit Wasser neutral gewaschen, dann der überschüss. Benzylalkohol i. Feinvak. abdestilliert und schließlich der Rückstand aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

*N'-(2-Hydroxyäthyl)-N,N-diphenylharnstoff (4g)*: Die Lösung von 2.38 g (10 mmol) **1d** in 40 ml *tert*-Butylalkohol wurde mit der Lösung von 0.40 g (10 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser 46 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verjagen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und die Lösung mit verd. Salzsäure und dann mit Wasser neutral gewaschen. Der nach Verjagen des Dichlormethans hinterbleibende Rückstand wurde über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 25 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurde Diphenylamin (identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Material) eluiert und dann mit Aceton **4g**.

#### Umsetzung von Natriumphenolat mit 1-(Phenylcarbamoyl)aziridin (**1c**)

a) In 50 ml wasserfreiem Äthanol wurden nacheinander 1.15 g (50 mmol) Natrium, 4.70 g (50 mmol) Phenol und 8.10 g (50 mmol) **1c** gelöst. Nach einigen Tagen schied sich ein Niederschlag ab und trat ein Geruch nach Aziridin auf. Nach vier Wochen wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer verjagt. Die Lösung des Rückstands in Dichlormethan wurde zweimal mit *N* NaOH und dann mit Wasser neutral gewaschen und die eingeeengte Dichlormethanolösung über eine Kieselgelsäule (3 cm dick, 40 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden zunächst 2.49 g (30%) **2c** isoliert, das durch IR-spektroskopischen Vergleich mit authent. Material identifiziert wurde. Der Beginn der nächsten Fraktion war durch eine gelbliche Zone auf der Säule leicht festzustellen. Diese Fraktion ergab 2.34 g (29%) *N'-(2-Phenoxyäthyl)-N'-phenylharnstoff (5)*. Weitere Elution mit Äthylacetat ergab 2.36 g eines Substanzgemisches, das durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel PF<sub>254</sub> Merck, zehnmal mit Dichlormethan entwickelt) in 0.82 g (6%) **5**, 1.46 g (14%) **3** sowie 0.08 g einer Fraktion zerlegt wurde, die möglicherweise zum Teil aus **6** bestand (IR-Vergleich mit dem unter b) isolierten **6**).

b) In 40 ml wasserfreiem Äthanol wurden nacheinander 0.078 g (3.4 mmol) Natrium, 1.88 g (20 mmol) Phenol und 3.24 g (20 mmol) **1c** gelöst. Nach vier Wochen wurde das

Tab. 4. *N*-Acylierte Colaminäther 3, 4a – g, 5, 7a – h und 8

Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			NH	IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )		Spezielle Banden
		C	H	N		Amid I	Äther b)	
<b>3</b>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (208.3)	Ber. 63.44 Gef. 63.55	7.74 7.81	13.45 13.48	3315	1636	1551	1102
<b>4a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (270.3)	Ber. 71.09 Gef. 71.00	6.71 6.74	10.36 10.18	3375	1663	1482	1102, 1087
<b>4b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (284.4)	Ber. 71.81 Gef. 71.77	7.09 6.90	9.85 10.00	3440	1672	1492	1102
<b>4c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (298.4)	Ber. 72.46 Gef. 72.57	7.43 7.62	9.39 9.46	3435	1670	1496	1108
<b>4d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (298.4)	Ber. 72.46 Gef. 72.34	7.43 7.28	9.39 9.33	3425	1672	1484	1082
<b>4e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (312.4)	Ber. 73.05 Gef. 72.98	7.74 7.66	8.97 8.97	3345	1662	1518 1495	1080
<b>4f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (346.4)	Ber. 76.28 Gef. 76.57	6.40 6.44	8.09 8.22	3390	1665	1500	1078
<b>4g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (256.3)	Ber. 70.29 Gef. 70.25	6.29 6.29	10.93 10.96	3315	1643	1506 1484	3415 (OH)
<b>5</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (256.3)	Ber. 70.29 Gef. 70.55	6.29 6.30	10.93 10.88	3335	1628	1540	1222 1062
<b>7a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (332.4)	Ber. 75.88 Gef. 75.51	6.06 6.12	8.43 8.35	3445	1660	1505 1483	1247, 1227 1077, 1057

Tab. 4 (Fortsetzung)

Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			NH	IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )		Spezielle Banden
		C	H	N		Amid I	Amid II <sup>a)</sup>	
<b>7b</b> 88–90°C (Cyclohexan)	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (366.9)	Ber. 68.76 Gef. 69.01	5.22 5.28	7.64 7.88	3305	1512 1486	1228, 1216 1046	
<b>7c</b> 126–128°C (Benzol/Cyclohexan)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (408.5)	Ber. 79.39 Gef. 79.38	5.92 5.92	6.86 6.66	3300	ca. 1470	1230, 1222 1038, 1025	
<b>7d</b> 78–80°C (Cyclohexan)	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (376.5)	Ber. 73.38 Gef. 73.36	6.43 6.47	7.44 7.43	3440	1505	1236, 1205 1043, 1025	
<b>7e</b> 102–103°C (Petroläther)	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (366.9)	Ber. 68.76 Gef. 68.99	5.22 5.25	7.64 7.65	3415	1502	1248 1058	
<b>7f</b> 101–102°C (Cyclohexan)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (362.4)	Ber. 72.91 Gef. 73.17	6.12 6.18	7.73 7.63	3420	1505	1250, 1208 1040, 1028	2830 (OCH <sub>3</sub> )
<b>7g</b> 114–116°C (Cyclohexan)	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (388.5)	Ber. 77.29 Gef. 77.26	7.26 7.59	7.21 7.17	3440	1496	1264, 1240 1067	
<b>7h</b> 89–90°C	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (360.5)	Ber. 76.64 Gef. 76.77	6.71 6.65	7.77 7.82	3385	1500	1258 1047	
<b>8</b> 48–50°C	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub> (243.7)	Ber. 54.21 Gef. 54.36	5.79 5.89	5.75 5.62	3305	1687	1240 1056	

a) Oft nicht von anderen Banden zu trennen (Aromatenskelett- und CH-Deformationsschwingungen). Angegeben sind die Absorptionsmaxima in diesem Bereich.

b) Kräftigste Absorptionsbanden im üblichen Ätherbereich.

Tab. 5. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der N-acylierten Colaminäther 3, 4a–g, 5, 7a–h und 8 in CDCl<sub>3</sub> gegen TMS intern (δ in ppm)<sup>a)</sup>

	X—CO	NH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O—R	R bzw. Ar
	X					
<b>3</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —NH 6.7–7.6 7.78 m s (breit)	5.75 s (breit)	ca. 3.47 mc (2 s)		CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> 3.49 q 1.16 t (J = 7.0 Hz)	
<b>5</b>	6.5–7.5 b) (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	b)	3.49–3.80 m (t)	3.88–4.20 m (t)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 6.5–7.5 m	
<b>4a</b>	7.30 s	4.92 s (breit)		3.42 s (breit)	CH <sub>3</sub> 3.26 s	
<b>4b</b>	7.30 s	5.00 s (breit)	3.42 mc (s)	3.47 mc (s)	CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> 3.44 q 1.09 t (J = 7.0 Hz)	
<b>4c</b>	7.30 s	4.98 s (breit)		ca. 3.47 mc (2 s)	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> 3.35 t 1.3–1.7 m 0.82 m (t) (J = 6.2 Hz)	
<b>4d</b>	7.30 s	5.00 s (breit)		ca. 3.45 mc	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ca. 3.45 mc 1.05 d (J = 6.2 Hz)	
<b>4e</b>	7.29 s	4.98 s (breit)		ca. 3.39 mc (s)	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 1.07 s	
<b>4f</b>	7.29 s	5.00 s (breit)	ca. 3.45 mc	3.53 mc (s)	CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 4.46 s 7.29 s	
<b>4g</b>	7.28 s	4.98 s (breit)	3.06–3.48 m	3.48–3.74 m	H zwischen 3.06 und 3.48	
<b>7a</b>	7.25 s	5.05 s (breit)	3.43–3.86 m (q)	3.92–4.25 m (t)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ca. 6.6–7.4	
<b>7b</b>	7.28 s	5.00 s (breit)	3.44–3.95 m (q)	3.95–4.30 m (t)	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 2-H + 6-H 3-H + 5-H 6.27 mc (d) 7.07 mc (d) ( <sup>1,3</sup> J <sup>4,5</sup> ca. 9 Hz)	

Tab. 5 (Fortsetzung)

	X-CO X	NH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O-R (bzw. Ar) R bzw. Ar
7c	7.26 s	5.05 t (breit) (J ca. 6.2 Hz)	3.43-3.87 m (q)	3.98-4.15 m (t)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(4) 7.07-7.48 m 7.26 s	
7d	7.30 s	5.10 t (breit) (J ca. 6 Hz)	3.34-3.77 m	ca. 3.95 mc	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -(4) 6.80 s 3.97 q 1.37 t (J = 7.0 Hz)	
7e	7.30 s	5.21 t (breit) (J ca. 6 Hz)	3.43-3.85 m (q)	3.97-4.30 m (t)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-(2) 6.7-7.4 m	
7f	7.25 s	5.12 t (breit) (J ca. 5.5 Hz)	3.44-3.84 m	3.98-4.17 m (t)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -(2) 6.88 s 3.70 s	
7g	7.30 s	5.05 t (breit) (J ca. 6 Hz)	3.50-3.89 m (q)	3.93-4.23 m (t)	Thymol 3-H 4-H 6-H CH <sub>3</sub> 7.02 d 6.76 d 6.67 s 2.30 s (J ca. 8 Hz)	
7h	7.32 s	5.12 t (breit) (J ca. 5 Hz)	3.4-4.0 m		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2.99 septett → 1.07 d (J = 6.9 Hz)	
8	1.22 t 4.12 q (J = 7.0 Hz)	5.60 t (breit) (J ca. 5.5 Hz)	3.58 mc (q)	3.97 mc (t)	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(2,6) 6.95 s 2.12 s	
					C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl 6.66-7.39 2 m (symmetr.) (Typ AA'BB')	

a) m (s): Multiplettform, einem Singulett angenähert.  
 m (t): Multiplettform, einem Triplett angenähert.  
 m (q): Multiplettform, einem Quadruplett angenähert.  
 b) Schwer löslich in CDCl<sub>3</sub>, daher NH-Signale nicht erkennbar.

Lösungsmittel verjagt, der Rückstand in viel Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 2 N NaOH und dann mit Wasser neutral gewaschen. Beim Einengen schied sich 18% **5** ab. Das Filtrat wurde über eine Kieselgelsäule (3 cm dick, 25 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden nacheinander 19% **2c** und weitere 27% **5** eluiert. Anschließende Elution mit Äthylacetat lieferte 16% **6**.

**2-Phenoxy-2',2''-bis(3-phenylureido)triäthylamin (6)**: Schmp. 139–140°C (erst aus Benzol, dann aus Äthylacetat). – IR (KBr): 3300 (NH), 3260 (NH), 2810, 1630 (Amid I), 1562 (Amid II), 1249 (Aryläther), 1069 (Äther), 1038 cm<sup>-1</sup> (Äther). – MS (35 eV, 130°C): *m/e* = 312 (4%, M<sup>+</sup> – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCONHCH<sub>2</sub>), 249 (2%, M<sup>+</sup> – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O), 219 (2%, 312 – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O), 193 (11%, 312 – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO), 164 (2%, 312 + H – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCONHCH<sub>2</sub>), 163 (3%, 312 – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCONHCH<sub>2</sub>), 150 (4%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 120 (4%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHCO), 119 (100%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO<sup>+</sup>), 97 (4%), 94 (7%), 93 (56%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>), 92 (5%), 91 (36%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>), 66 (8%), 44 (5%, Aziridinium-Ion).

Protonenzuordn.:  $\overset{a}{\text{C}_6\text{H}_5}\overset{b}{\text{O}}\overset{c}{\text{CH}_2}\overset{d}{\text{CH}_2}\overset{e}{\text{N}}(\overset{f}{\text{CH}_2}\overset{g}{\text{CH}_2}\overset{h}{\text{NHCONHC}_6\text{H}_5)_2$ . <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ = 7.98 ppm (s breit, H<sub>g</sub>), 6.65–7.53 (m, H<sub>a</sub> + H<sub>h</sub>), 6.34 (s breit, H<sub>f</sub>), 4.05 (t, *J* = 6.2 Hz, H<sub>b</sub>), 3.1–3.5 (m, H<sub>e</sub>), 2.6–3.05 (m, H<sub>c</sub> + H<sub>d</sub>, darin H<sub>c</sub> als t bei 2.92, *J* = 6.2 Hz), H<sub>b</sub>- und H<sub>c</sub>-Triplets werden durch Entkoppeln wechselweise zu Singulets. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.68–7.42 ppm (m, H<sub>a</sub> + H<sub>h</sub>), 4.05 (t, *J* = 7.2 Hz, H<sub>b</sub>), ca. 3.3 (H<sub>e</sub>, überdeckt vom Lösungsmittelsignal), 2.60–3.10 (m, H<sub>c</sub> + H<sub>d</sub>, darin H<sub>c</sub> als t bei 2.95, *J* = 7.2 Hz), H<sub>b</sub> und H<sub>c</sub> werden durch Entkoppeln wechselweise zu Singulets. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): δ = 8.50 ppm (s, H<sub>g</sub>), 6.67–7.53 (m, H<sub>a</sub> + H<sub>h</sub>), 6.13 (t breit, *J* = 5.2 Hz, H<sub>f</sub>), 4.06 (t, *J* = 5.6 Hz, H<sub>b</sub>), 2.5–3.4 (m, H<sub>c</sub> + H<sub>d</sub> + H<sub>e</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, DSS): δ = 6.8 bis 7.5 ppm (m, H<sub>a</sub> + H<sub>h</sub>), 4.43 (t breit verwaschen, *J* ca. 4 Hz, H<sub>b</sub>), 3.80 (s breit, H<sub>c</sub> + H<sub>d</sub> + H<sub>e</sub>)

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (461.6) Ber. C 67.66 H 6.77 N 15.15

Gef. C 67.47 H 6.81 N 15.13

Mol.-Masse 480 (vaporimetrisch in Aceton)

c) Die Lösung von 0.17 g (7.5 mmol) Natrium, 5.64 g (60 mmol) Phenol und 5.86 g (30 mmol) **1c** in 30 ml wasserfreiem Äthanol wurde 9 h unter Rückfluß erhitzt und dann wie unter b) aufgearbeitet. Ausbeuten: 28% **2c**, 40% **5** und 14% **6**.

In allen drei Umsetzungen zeigte der Gasraum über der Reaktionsmischung alkalische Reaktion.

#### *N'*-(2-Phenoxyäthyl)-*N,N*-diphenylharnstoff (**7a**)

a) *Umsetzung mit Phenolüberschuß ohne chromatographische Aufarbeitung* (Versuch 8, Tab. 3): Die Lösung von 0.46 g (20 mmol) Natrium und 2.82 g (30 mmol) Phenol in 20 ml wasserfreiem Äthanol wurde mit der Lösung von 2.38 g (10 mmol) **1d** in 10 ml wasserfreiem Äthanol gemischt. Nach 14 d wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und in Dichlormethan aufgenommen. Nach Neutralwaschen mit Wasser hinterblieb beim Eindampfen ein Öl, das nach einiger Zeit teilweise kristallisierte. Die abgesaugten Kristalle wurden zweimal aus Ligroin umkristallisiert.

b) *Mit unterschüss. Base* (Versuch 7, Tab. 3): In 50 ml wasserfreiem Äthanol wurden nacheinander 0.575 g (25 mmol) Natrium, 4.70 g (50 mmol) Phenol und 11.90 g (50 mmol) **1d** gelöst. Nach 6 Wochen wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer verjagt, die Lösung des Rückstands in Dichlormethan mit 10proz. Natronlauge und dann mit Wasser neutral gewaschen. Beim Eindampfen hinterblieb **7a**, identifiziert durch Vergleich (IR, DC, Schmp.) mit dem nach a) hergestellten Produkt.

c) *Mit äquimolarer Menge Base* (Versuch 6, Tab. 3): Umsetzung wie unter b), jedoch mit 1.15 g (50 mmol) Natrium. Der Gasraum über der Reaktionsmischung zeigte schwach

alkalische Reaktion. Von dem beim Eindampfen der Dichlormethanolösung hinterbleibenden Rückstand (14.0 g) wurden 2.50 g über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 30 cm hoch) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurde zuerst Diphenylamin (identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Material) und dann **7a** isoliert. Anschließendes Eluieren mit Äthylacetat erbrachte **4b**.

**7b, c, g:** *Allgemeine Methode* (Angabe der einzelnen Mengen und der Kristallisationsmittel folgt unten): In wasserfreiem Äthanol wurden nacheinander Natrium, das jeweilige Phenol und **1d** gelöst. Nach der in Tab. 3 angegebenen Reaktionsdauer wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure und dann mit Wasser neutral gewaschen. Der nach Verjagen des Dichlormethans hinterbleibende Rückstand wurde umkristallisiert.

**7d–f:** *Allgemeine Methode:* Wie vorstehend, wobei jedoch anstelle des Niederschlages der Eindampfrückstand der gesamten Reaktionsmischung aufgearbeitet wurde.

*N'-[2-(4-Chlorphenoxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7b):* 30 ml Äthanol, 0.23 g (10 mmol) Natrium, 1.93 g (15 mmol) 4-Chlorphenol, 2.38 g (10 mmol) **1d**. Produkt umkristallisiert aus Cyclohexan (langames Abkühlen).

*N'-[2-(4-Biphenyloxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7c):* 100 ml Äthanol, 2.30 g (100 mmol) Natrium, 17.0 g (100 mmol) 4-Phenylphenol, 11.9 g (50 mmol) **1d**. Produkt umkristallisiert aus Benzol/Cyclohexan.

*N'-[2-(4-Äthoxyphenoxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7d):* 50 ml Äthanol, 1.15 g (50 mmol) Natrium, 6.90 g (50 mmol) 4-Äthoxyphenol, 5.95 g (25 mmol) **1d**. Produkt aus äther. Lösung mit Petroläther gefällt. Zur Analyse wurde fraktioniert aus Cyclohexan umkristallisiert.

*N'-[2-(2-Chlorphenoxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7e):* 50 ml Äthanol, 1.15 g (50 mmol) Natrium, 6.42 g (50 mmol) 2-Chlorphenol, 5.95 g (25 mmol) **1d**. Das Produkt kristallisierte beim Stehenlassen unter Petroläther und wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert.

*N'-[2-(2-Methoxyphenoxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7f):* 30 ml Äthanol, 0.23 g (10 mmol) Natrium, 1.86 g (15 mmol) Guajacol, 2.38 g (10 mmol) **1d**. Das Produkt kristallisierte beim Stehenlassen unter Petroläther und wurde zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert.

*N'-[2-(2-Isopropyl-5-methylphenoxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7g):* 100 ml Äthanol, 2.3 g (100 mmol) Natrium, 14.9 g (100 mmol) Thymol, 11.9 g (50 mmol) **1d**. Das Produkt wurde zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert.

*N'-[2-(2,6-Dimethylphenoxy)äthyl]-N,N-diphenylharnstoff (7h):* Die Lösung von 0.41 g (3.3 mmol) 2,6-Dimethylphenol in 8 ml *tert*-Butylalkohol wurde mit 0.080 g (1.65 mmol) 50proz. Natriumhydridsuspension (in Weißöl) und nach Ausreagieren mit 0.79 g (3.3 mmol) **1d** versetzt. Die trübe Lösung verfärbte sich bald und war nach 12 h intensiv blau. Da die dünnschichtchromatographische Verfolgung (Kieselgel HF<sub>254</sub>, Dichlormethan) keine Abnahme von **1d** anzuzeigen schien (wie sich nachträglich herausstellte, wegen identischen *R<sub>F</sub>*-Wertes mit dem Produkt), wurde erst nach 42 d das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer verjagt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit verd. Natronlauge und mit Wasser neutral gewaschen. Der Eindampfrückstand wurde über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 20 cm hoch) chromatographiert. Durch Eluieren mit Dichlormethan wurden nach einer kleinen Menge Vorlauf 0.72 g (60%) **7h** isoliert.

*Umsetzungsversuch von Natrium-2,6-di-tert-butylphenolat mit 1-(Diphenylcarbamoyl)aziridin in Äthanol:* Die Lösung von 0.24 g (10.5 mmol) Natrium in 40 ml Äthanol und die Lösung von 2.18 g (10.5 mmol) 2,6-Di-*tert*-butylphenol in 30 ml Äthanol wurden vermischt und 2.54 g (10.5 mmol) **1d** darin gelöst. Nach 3 Wochen wurde die dunkelgrüne Reaktionsmischung

im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der grüne Rückstand wurde zwischen 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Dichlormethan verteilt. Beim Verjagen des Dichlormethans hinterblieben 4.64 g Rückstand, der durch kräftiges Schütteln mit Petroläther in eine petrolätherlösliche Fraktion und einen ungelösten Rückstand zerlegt wurde. Der Rückstand ergab bei der Säulenchromatographie (Kieselgel, 3 cm dick, 60 cm hoch) mit Dichlormethan 1.80 g (60%) **4b** (IR-Vergleich mit authent. Material).

Die petrolätherlösliche Fraktion wurde über eine Kieselgelsäule (3 cm dick, 16 cm hoch) chromatographiert. Durch Eluieren mit Cyclohexan wurden 0.18 g (8%) 2,6-Di-*tert*-butylphenol, dann 0.69 g (32%) 3,5,3',5'-Tetra-*tert*-butyl-4,4'-diphenochinon (rotbraune Kristalle, Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol 246–247°C, Lit.<sup>17)</sup> 246°C, unter vorhergehender Kristallumwandlung zwischen 225 und 235°C; IR in KBr: 1605 und schwach bei 1635 cm<sup>-1</sup>, keine OH-Bande) und schließlich 0.36 g (17%) 3,5,3',5'-Tetra-*tert*-butylbiphenyl-4,4'-diol (schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 183–184°C, Lit.<sup>17)</sup> 185°C, IR in KBr: 3645, 3600 cm<sup>-1</sup>) eluiert. Anschließende Elution mit Benzol ergab 0.55 g eines nicht identifizierten Gemisches, das aufgrund des Fehlens stärkerer Banden im out-of-plan-Bereich (ca. 750 und ca. 700 cm<sup>-1</sup>) keine Phenylaminreste und damit auch keine Folgeprodukte des Diphenylcarbamoylaziridins enthielt. Mit viel Dichlormethan wurden schließlich weitere 0.55 g (weitere 18%) **4b** (IR-Vergleich mit authent. Material) erhalten.

*[2-(4-Chlorphenoxy)äthyl]carbamidsäure-äthylester (8)*

a) In 30 ml wasserfreiem Äthanol wurden 0.167 g (7.26 mmol) Natrium und 1.77 g (7.26 mmol) 4-Chlorphenol gelöst. Die Lösung von 1.58 g (7.26 mmol) **1a** in 10 ml wasserfreiem Äthanol wurde zugefügt. Nach 7 d wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und die Lösung des Rückstands in Dichlormethan mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach Einengen wurde über eine Säule (Kieselgel, 3 cm dick, 20 cm hoch) mit Äthylacetat chromatographiert. Das erhaltene farblose Öl kristallisierte nach einiger Zeit.

b) Bei einer analogen Umsetzung von 8.3 mmol Natrium, 20 mmol 4-Chlorphenol und 20 mmol **1a** in 40 ml Äthanol wurde ohne chromatographische Reinigung durch Animpfen, Überschichten mit Petroläther und Verjagen des letzteren ohne Wärmezufuhr direkt ein kristallines Produkt erhalten, das laut DC (Kieselgel HF<sub>254</sub>, Dichlormethan, mehrmals entwickelt) und IR-Spektrum überwiegend aus **8** bestand. Daneben war ein zweiter Fleck von sehr niedrigem R<sub>F</sub>-Wert vorhanden.

<sup>17)</sup> M. S. Kharasch und B. S. Joshi, J. Org. Chem. **22**, 1439 (1957).