

Ein neuer Zugang zu Spiroorthocarbonaten und neuen Orthokohlensäure-Derivaten

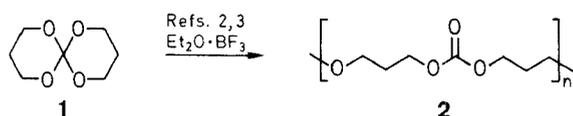
Peter Mues, Hans-Josef Buysch*

Zentrale Forschung der Bayer AG, D-4150 Krefeld-Uerdingen, Federal Republic of Germany

A New Approach to Spiroorthocarbonates and New Orthocarbonic Acid Derivatives

New and simple processes have been developed, which give in good or excellent yields new diphenoxyalkanedioldioxymethanes, symmetrical and unsymmetrical spiroorthocarbonates, spirocyclic orthothiocarbamic acid esters, and acetals of urea by successive or simultaneous substitution of chloro and phenoxy groups contained in dichlorodiphenoxymethane.

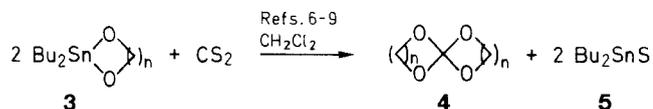
Seit ihrer ersten Synthese¹ im Jahr 1863 haben Orthokohlensäure-Derivate lange Zeit ein Schattendasein geführt. Erst seit Beginn der 70er Jahre widmet man ihnen wieder mehr Aufmerksamkeit, insbesondere den cyclischen und den spirocyclischen Orthocarbonaten, veranlaßt u. a. durch Arbeiten über die ringöffnende, unter Volumenexpansion verlaufende Polymerisation von Spiroorthocarbonaten **1** zu Polyether-carbonaten **2**^{2,3} (Schema A).



Schema A

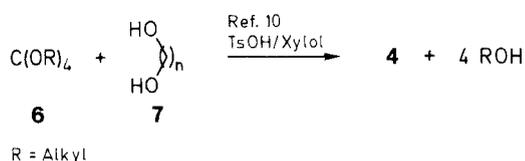
Einfache Synthesen für diese Orthocarbonate sind Voraussetzung für eine intensive Bearbeitung und ggf. technische Nutzung dieser interessanten Polymerisation. Eine repräsentative Übersicht über Synthesen von Spiroorthocarbonaten liegt vor⁴. Einige dieser Synthesen sind auf aromatische Verbindungen beschränkt⁵.

Rein aliphatische Spiroorthocarbonate **4** erhält man durch Umsetzung von Thallium- oder Zinn-glykolaten **3** mit Schwefelkohlenstoff⁶⁻⁹ in guten Ausbeuten (Schema B). Diese Verfahren eignen sich aber wegen der teuren und toxischen Ausgangsmaterialien wohl nur für Laboransätze.



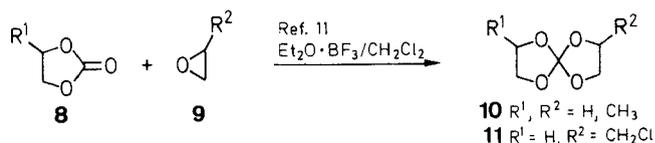
Schema B

Auf der Suche nach einfacheren Synthesemöglichkeiten entwickelte man zunächst Umesterungsverfahren von aliphatischen Diolen **7** mit Tetraalkoxymethanen **6**¹⁰ (Schema C).



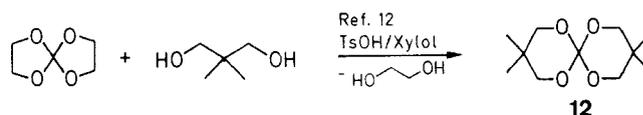
Schema C

Da die Ausbeuten an **4** und die Zugänglichkeit von **6** zu wünschen übrig lassen, geht man auch von 2-Oxo-1,3-dioxolanen **8** aus, die aus Oxiranen und Kohlendioxid technisch hergestellt werden. Lewisäuren katalysieren die Addition eines weiteren Oxirans **9** an ein 2-Oxo-1,3-dioxolan **8** zum Spiroorthocarbonat **10**¹¹ (Schema D).



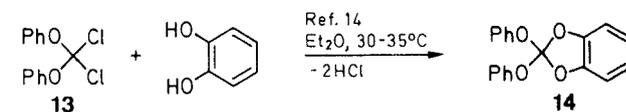
Schema D

Auf diesem Weg sind auch unsymmetrische Spiroorthocarbonate **11** aus **8** ($R^1 = H$) und **9** ($R^2 = CH_2Cl$) zugänglich. Die 2 + 3-Addition gestattet allerdings nur die Synthese von fünfgliedrigen Ringen. Ausgehend von diesen gelangt man durch Umesterung¹² zu den für die ringöffnende Polymerisation ebenfalls sehr interessanten Sechsringorthocarbonaten **12** (Schema E).



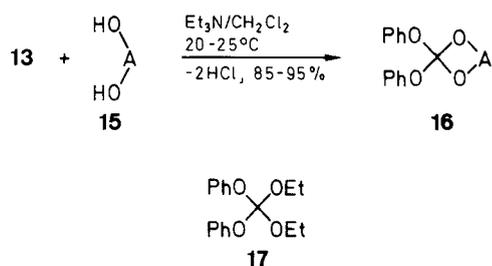
Schema E

Hoher Aufwand, die Abtrennung von Polymeren und anderen Nebenprodukten und mäßige Ausbeuten bei den beiden letztgenannten Verfahren veranlaßten uns, nach besseren Synthesewegen zu suchen. Dafür schien uns Diphenoxydichlormethan (**13**) ein geeignetes Ausgangsmaterial sein. Es entsteht glatt aus Diphenylcarbonat und Phosphorpentachlorid¹³ und tauscht durch einfaches Erwärmen die Cl-Atome gegen phenolische Reste unter Bildung aromatischer Orthokohlensäure-ester **14** aus¹⁴ (Schema F).



Schema F

Ferner wird beschrieben, daß **13** mit aliphatischen und aromatischen Dihydroxy-Verbindungen in Gegenwart von Basen, u. a. von tertiären Stickstoffbasen, in polymere Orthocarbonate übergeht¹⁵, was für aromatische Orthocarbonate experimentell belegt wird. Als wir **13** mit primären aliphatischen Diolen **15** in Gegenwart eines tertiären, aliphatischen Amins umsetzten, fanden wir keineswegs Polymere, sondern in fast quantitativen Ausbeuten neue Orthocarbonate des Typs **16** (Schema G) (Tabelle 1). Dabei kann Dichlordiphenoxymethan roh, also mit einem Restgehalt von 10–20% Diphenylcarbonat eingesetzt werden, das sich bei der Aufarbeitung leicht abtrennen läßt.



15, 16	A
a	-(CH ₂) ₃ -
b	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -
c	-(CH ₂) ₄ -
d	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -

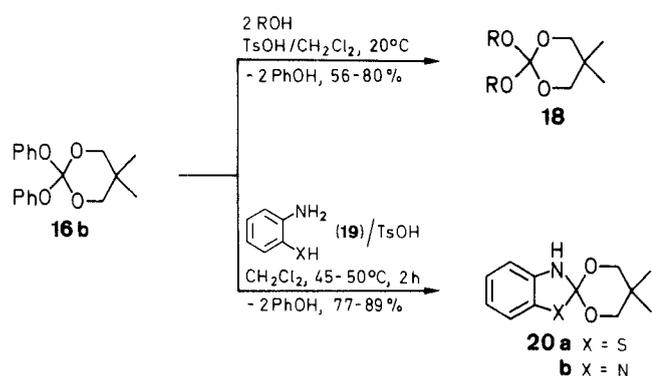
Schema G

Tabelle 1. Hergestellte Orthocarbonate 16

Pro- dukt	Aus- beute ^a (%)	mp (°C) (Lösungs- mittel)	Summen- formel ^b (Molmasse)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ
16a	95	96–97 (EtOAc)	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ (272.3)	1.59 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 6.75–7.3 (m, 10H)
16b	85	99–100 (EtOAc)	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ (300.3)	0.98 (s, 6H), 3.78 (s, 4H), 6.8–7.5 (m, 10H)
16c	95	82–84 (EtOAc)	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ (286.3)	1.8 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 6.9–7.4 (m, 10H)
16d	95	71–72 (MeOH)	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ (284.3)	4.5 (m, 4H), 5.58 (m, 2H), 6.8–7.35 (m, 10H)

^a Ausbeute bezogen auf reines Dichlordiphenoxymethan.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen wurden erhalten: C ± 0.28, H ± 0.10.



18	R	R
a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
b	-CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ -	
c		
d	-(CH ₂) ₃ -	

Schema H

Tabelle 2. Orthocarbonate 18 durch Umesterung

Pro- dukt	Aus- beute ^a (%)	mp (°C) (Lösungs- mittel) o. bp (°C)/ mbar	Summen- formel ^b (Molmasse)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ, J(Hz)
18a	56	58–65/0.08	C ₁₀ H ₂₀ O ₄ (204.2)	0.99 (s, 6H), 1.22 (t, 6H, J = 7), 3.6 (s, 4H), 3.7 (q, 4H, J = 7)
18b	80	35–37 80–82/0.2	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ (200.2)	1.03 (s, 6H), 3.7 (s, 4H), 4.45 (m, 4H), 4.95 (m, 2H)
18c	71	115–116 (EtOAc)	C ₂₄ H ₄₂ O ₉ (474.5)	0.83 (t, 6H, J = 7), 1.0 (s, 12H), 1.4 (q, 4H, J = 7), 3.45–3.75 (m, 20H)
18d	72 ^c	112–119 (EtOAc)	C ₉ H ₁₆ O ₄ (188.2)	1.0 (s, 6H), 1.77 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 4.03 (m, 4H)

^a Ausbeute bezogen auf eingesetztes 16b.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen wurden erhalten: C ± 0.30, H ± 0.28.

^c Ausbeute bezogen auf eingesetztes 16a.

Tabelle 3. Orthokohlensäure-Derivate 20 aus 16b

Pro- dukt	Aus- beute ^a (%)	mp (°C) (Lösungs- mittel)	Summen- formel ^b (Molmasse)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ
20a	77	79–80 (Cyclo- hexan)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ S (237.3)	1.0 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 4.4 (s, 2H), 7–7.7 (m, 4H)
20b	89	213–215 (EtOAc)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ (220.3)	1.0 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5 (NH), 6.95–7.5 (m, 4H), 11.3 (NH)

^a Ausbeute bezogen auf eingesetztes 16b.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen wurden erhalten: C ± 0.21, H ± 0.24, N ± 0.22, S ± 0.11.

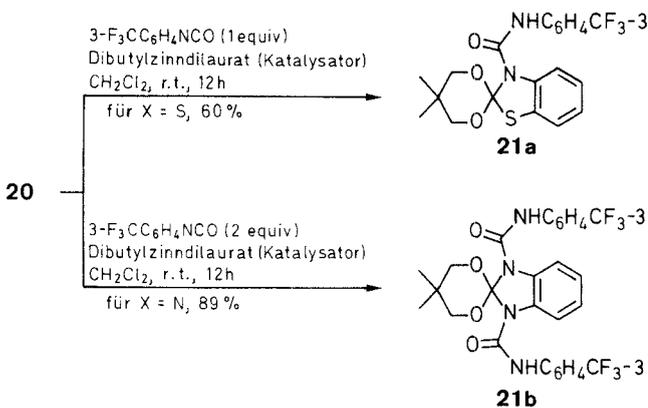
Ganz analog verdrängen auch aliphatische primäre Monohydroxy-Verbindungen die Cl-Atome aus 13 unter Bildung von Diphenoxydialkoxymethanen, z. B. 17 das allerdings aus reinem 13 hergestellt werden sollte, da sonst die Reinigung erschwert ist. 1,2-Diole konnten bisher nach diesem Verfahren noch nicht erfolgreich zu Analogen von 16 umgesetzt werden.

Die überraschend ergiebige Synthese der neuen Orthocarbonate 16 bot Gelegenheit, die Synthese von rein aliphatischen Orthocarbonaten und ggf. auch von Spiroorthokohlensäure-Derivaten durch Phenoxy-Austausch zu untersuchen. Es zeigte sich, daß säure-katalysierte Umesterungen mit Alkoholen oder Diolen schon bei Raumtemperatur zu Alkandiyldioxydialkoxymethanen, z. B. 18a, oder Spiroorthocarbonaten führen (Scheme H). Dabei braucht Phenol nicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt zu werden, denn das Gleichgewicht liegt völlig auf der

Seite der aliphatischen Orthoester. Dies erleichtert wesentlich die Durchführung der Reaktion und hilft, eine weitere, ggf. bei höherer Temperatur einsetzende Umesterung gebildeter aliphatischer, unsymmetrischer Orthocarbonate zu vermeiden (Tabelle 2).

Die Umesterung mit 1,2-Diolen verläuft unter diesen Bedingungen unübersichtlich. Nicht nur durch aliphatische Hydroxy-Verbindungen, sondern auch durch Anilin-Derivate **19** können die Phenoxyreste in milder Reaktion ganz analog substituiert werden, wobei neue spirocyclische Orthothiocarbaminsäure-ester und spirocyclische Harnstoffacetale **20** gebildet werden (Schema H) (Tabelle 3).

Die Umsetzung von **16b** mit Ethanolamin führte nicht zu dem entsprechenden aliphatischen Bisalkandiyloorthocarbamat. Die NH-Funktionen in **20** lassen sich weiter umsetzen. Mit 3-Trifluormethylphenylisocyanat erhält man beispielsweise die entsprechenden Harnstoffe **21a** und **21b** (Schema I) (Tabelle 4).



Schema I

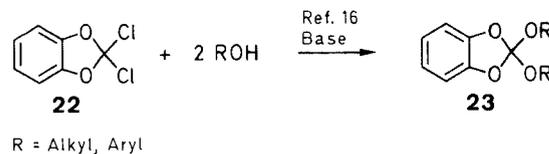
Tabelle 4. Hergestellte Harnstoff-Derivate **21**

Produkt	Ausbeute ^a	mp (°C) Lösungsmittel	Summenformel ^b (Molmasse)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ
21a	60	117–120 (Cyclohexan/ EtOAc)	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ S (424.4)	1.15 (s, 6H), 4.10 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.05–8.0 (m, 8H), 9.53 (m, 1H)
21b	89	131–133 (Cyclohexan)	C ₂₈ H ₂₄ F ₆ N ₄ O ₄ (594.4)	1.2 (s, 6H), 4.15 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.9–8.2 (m, 12H), 9.5 (m, 1H), 9.65 (m, 1H)

^a Ausbeute bezogen auf eingesetztes **20a** bzw. **20b**.
^b Zufriedenstellende Mikroanalysen wurden erhalten: C ± 0.21, H ± 0.05, F ± 0.17, N ± 0.06, S ± 0.05.

Wie schon erwähnt, sollen Dihydroxy-Verbindungen mit Dichlordiphenoxymethan (**13**) ganz allgemein in Gegenwart von Basen in polymere Orthocarbonate übergeführt werden.¹⁵ Für aliphatische Dirole gilt dies nicht, wie schon oben gezeigt wurde.

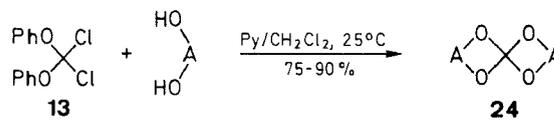
Von 2,2-Dichlor-1,3-benzodioxol (**22**), das mit **13** prinzipiell vergleichbar reagieren sollte, ist bekannt¹⁶, daß es mit Alkoholen oder Phenolen in Gegenwart von deren Natriumsalzen oder von tertiärem Amin 2,2-Dialkoxy- bzw. 2,2-Diaryloxy-1,3-benzodioxole **23** bildet (Schema J).



Schema J

Gemeinsames Merkmal dieser bekannten Umsetzungen ist, daß unter basischen Bedingungen die Phenoxyreste nicht ausgetauscht werden. Danach sollte es gleichgültig sein, welche Base man als Säurefänger einsetzt.

Bei Verwendung von Pyridin fanden wir jedoch ein bis jetzt nicht klar zu deutendes Reaktionsverhalten: Einfache primäre Alkohole und 1,2- und 1,3-Diole vermögen sowohl die Chlor- wie auch glatt schon bei Raumtemperatur die Phenoxyreste zu substituieren, wobei dann symmetrische Tetraalkoxymethane (z. B. Tetraethoxymethan in Ausbeuten über 90 %) bzw. Spiroorthocarbonate **24a–d** gebildet werden (Schema K) (Tabelle 5).



24	A
a	–(CH ₂) ₃ –
b	–CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ –
c	–CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ –
d	–(CH ₂) ₂ –

Schema K

Tabelle 5. Hergestellte Spiroorthocarbonate **24**

Produkt	Ausbeute ^a (%)	mp (°C) (EtOAc)	Lit. mp (°C)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) δ, J(Hz)
24a	88	132–134	133 ⁷	1.8 (m, 4H, J = 7.5), 4.05 (m, 8H, J = 7.5)
24b	90	143–145	144–145 ⁹	1.0 (s, 12H), 3.67 (s, 8H)
24c	85	80–83	82 ⁷	4.5 (m, 8H), 5.0 (m, 4H)
24d	75	141–143	143–144 ⁷	4.1 (s)

^a Ausbeute bezogen auf reines Dichlordiphenoxymethan.

1,4-Diole dagegen bleiben auch in Gegenwart von Pyridin auf der Stufe des Alkandiyldioxydiphenoxymethans **16c** und **16d** (vgl. Tabelle 1) stehen.

2,2-Dichlor-1,3-benzodioxol (**22**) reagiert unter diesen Bedingungen weniger eindeutig als Dichlordiphenoxymethan. Bei der Umsetzung mit 1,3-Propandiol erhält man ein Gemisch von etwa gleichen Anteilen von 1,5,7,11-Tetraoxospiro[5.5]undecan und Brenzkatechin-1,5-spirohexylorthocarbonat in einer Ausbeute von ca. 80 %, d. h. der Brenzkatechinrest ist offensichtlich, begünstigt durch den stabilen Fünfring, fester gebunden als die beiden Phenoxyreste in **13** oder **16**.

Alle Reagentien wurden frisch angebrochenen Behältern entnommen. Diphenylcarbonat, *o*-Phenylendiamin, 2-Methylen-1,3-propandiol und 2,2,2',2'-(Tetrahydroxymethyl)-dibutylether wurden aus internen Vorräten der Bayer AG, Neopentylglykol von der BASF und die anderen Ausgangsverbindungen von Janssen Chimica besorgt. CH₂Cl₂ wurde zum Trocknen über Baylith 144 (Molsieb der Bayer AG) aufbewahrt. Dichlordiphenoxymethan wurde nach Literatur¹⁴ hergestellt. Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach Kofler gemessen und nicht korrigiert, NMR-Spektren auf einem Bruker WP 80 und Mikroanalysen mit dem Gerät NA 1500 der Firma Carlo Erba bzw. einer Wickbold-Verbrennungssapparat der Firma Heraeus Typ 5 und einem Ionenchromatographen der Firma Dionex durchgeführt.

Alkandyldioxydiphenoxymethane 16; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die aliphatische Dihydroxy-Verbindung **15** (0.11 mol) und Et₃N (0.20 mol) werden in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) vorgelegt und dazu eine Lösung von Dichlordiphenoxymethan (**13**; 0.10 mol) in CH₂Cl₂ (70 mL) bei ca. 20 °C in 1 h unter Rühren zugetropft. Nach weiteren 2 h unter diesen Bedingungen wird die Reaktionslösung mit Wasser extrahiert (2 × 50 mL), die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der verbleibende kristalline Rückstand wird aus EtOAc oder MeOH umkristallisiert (Tabelle 1).

Orthocarbonate 18 durch Umesterung von Alkandyldioxydiphenoxymethanen 16 mit aliphatischen Hydroxyverbindungen; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Alkandyldioxydiphenoxymethan (0.10 mol) und *p*-Toluolsulfonsäure (50 mg) werden in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) vorgelegt und in ca. 1 h mit aliphatischer Mono- (0.20 mol), aliphatischer Di- (0.10 mol) oder aliphatischer Tetrahydroxy-Verbindung (0.05 mol) tropfenweise (ggf. in CH₂Cl₂ gelöst) oder portionsweise versetzt. Nach 15stündigem Rühren bei RT (die Reaktionszeit ist nicht optimiert) wird die org. Phase mit halbkonzentrierter NaOH (2 × 80 mL) und mit Wasser (2 × 60 mL) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das gewünschte Orthocarbonat im allgemeinen in reiner Form erhalten. Es kann durch Destillieren oder Umkristallisieren weiter gereinigt werden (Tabelle 2).

Die Herstellung der Orthothiocarbaminsäure-ester **20a** und der spirocyclischen Harnstoff-acetale **20b** erfolgt aus **16b**, analog der vorstehenden Vorschrift für **18**. Sie wird nur insofern geändert, als nach Zugabe des Anilin-Derivates **19** (statt der Hydroxyverbindungen) zur Vervollständigung der Reaktion 2 h unter Rückfluß gekocht wird (Tabelle 3).

Harnstoffderivate 21; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das spirocyclische Kohlensäurederivat **20** (0.02 mol) und 1 Tropfen Dibutylzinn-dilaurat werden in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) vorgelegt und dazu eine Lösung von Trifluormethylphenylisocyanat (0.02 bzw. 0.04 mol) in CH₂Cl₂ (30 mL) bei 20 °C in 30 Min zugetropft. Nach weiteren 12 h unter diesen Bedingungen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Cyclohexan/EtOAc umkristallisiert bzw. mit Cyclohexan digeriert (Tabelle 4).

Spiroorthocarbonate 24a–d; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Aliphatische Monohydroxy- (0.40 mol) oder aliphatische Dihydroxy-Verbindungen (0.20 mol) und wasserfreies Pyridin (0.20 mol) werden in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) vorgelegt und in ca. 1 h Dichlordiphenoxymethan (**1**; 0.10 mol) in CH₂Cl₂ (70 mL) unter Rühren bei 20–25 °C hinzugetropft. Nach weiterem einstündigem Rühren bei 20 °C wird nacheinander mit Wasser (50 mL), mit halbkonzentrierter NaOH (40 mL) und mit Wasser (2 × 50 mL) extrahiert und die org. Phase getrocknet (Na₂SO₄). Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus EtOAc umkristallisiert bzw. destilliert (Tabelle 5).

Wir danken dem BMFT für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten und Herrn Dr. Wunderlich¹⁷ für die Durchführung der analytischen Untersuchungen.

Received: 4 April 1989; revised: 7 August 1989

- (1) Basset, H., *J. Liebigs Ann. Chem.* **1864**, 132, 54.
- (2) Bailey, W.J.; Sun, R.R.; Katsuki, K.; Endo, T.; Iwama, H.; Bitritto, M.M.; Saigo, K.; Tsushima, T.; in: *Ring-opening Polymerization with Expansion in Volume*, ACS Symposium Series 59, Saegusa, T.; Goethals, E.; (eds.), ACS, Washington DC, **1977**, p. 38.
- (3) Endo, T.; Bailey, W.J. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1975**, *13*, 2525.
Endo, T.; Bailey, W.J. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1976**, *14*, 1735.
Endo, T.; Bailey, W.J. *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1975**, *13*, 193.
Endo, T.; Katsuki, H.; Bailey, W.J. *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 3231.
- (4) Kantlehner, W.; Funke, B.; Haug, E.; Speh, P.; Kienitz, L.; Maier, T. *Synthesis* **1977**, 73.
- (5) Findeisen, K.; Wagner, K.; Holtschmidt, H. *Synthesis* **1972**, 599.
- (6) Sakai, S.; Kiyohara, Y.; Itoh, K.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2347.
- (7) Sakai, S.; Kobayashi, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1176.
- (8) Sakai, S.; Kuroda, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4198.
- (9) Sakai, S.; Kobayashi, Y.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 4, 235.
- (10) Endo, T.; Mizutani, K.; Ogasawara, T.; Kato, H. *DOS* 3225818 (1983), Toa Gosei Chemical Industry Co. Ltd.; *C.A.* **1983**, *98*, 160691.
Endo, T.; Okawara, M. *Synthesis* **1984**, 837.
- (11) Mizutani, K.; Kato, H.; Ogasawara, T.; Endo, T. *DOS* 3406049 (1984), Toa Gosei Chemical Industry Co. Ltd.; *C.A.* **1984**, *101*, 230505.
- (12) Taguchi, H.; Mizutani, K.; Kato, H.; Endo, T. *DOS* 3531454 (1986), Toa Gosei Chemical Industry Co. Ltd.; *C.A.* **1986**, *105*, 115077.
- (13) Webb, R.L.; Labano, C.S. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1205.
- (14) Gross, H.; Rieche, A.; Höft, E. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 544.
- (15) Takekoshi, T. *DOS* 1907197 (1968), General Electric Co.; *C.A.* **1969**, *71*, 125214.
- (16) Gross, H.; Rusche, J.; Bornowski, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *675*, 142.
- (17) Verstorben.