

M. Radau und K. Hartke

Zur Addition von Epoxiden an Carbodiimide unter Tetrafluorborsäure-Katalyse

11. Mitt. über Carbodiimide¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn

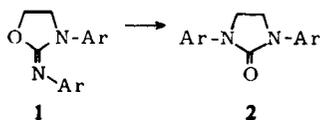
(Eingegangen am 7. September 1971)

Di-tert.-butyl-carbodiimid und 1,2-Epoxide reagieren unter HBF_4 -Katalyse zu den 2-Iminium-oxazolidin-tetrafluorboraten **5**, aus denen mit Alkalilauge die zugehörigen 3-tert.-butyl-2-tert.-butylimino-oxazolidine **6** erhalten werden können. Aus aliphatischen und aromatischen Carbodiimiden sind mit 2-Chloräthanol unter HBF_4 -Katalyse die 2-Imino-oxazolidine **9** zugänglich.

Reactions of Epoxides with Carbodiimides

Reaction of di-tert.-butyl-carbodiimide and 1,2-epoxides, catalysed by anhydrous HBF_4 in ether, leads to the 2-iminium-oxazolidine-tetrafluorborates **5**. Addition of alkali hydroxide solution generates the corresponding 3-tert.-butyl-2-tert.-butylimino-oxazolidines **6**. With aliphatic or aromatic carbodiimides and 2-chloroethanol in the presence of HBF_4 the 2-imino-oxazolidines **9** can be obtained

Für Carbodiimide sind im Vergleich zu anderen Heterokumulenen wenig erfolgreiche Versuche einer 1,3-Cycloaddition mit 1,2-Epoxiden bekannt geworden²⁾. Kretov und Matveev³⁾ erhielten durch Erhitzen von Cyanamid und Äthylenoxid mit Calciumoxid im Autoklaven substituierte 2-Imino-oxazolidine, während Gulbins und Hamann⁴⁾ aus aromatischen Carbodiimiden und Äthylenoxid 1,3-substituierte Imidazolidone **2** gewinnen konnten. Hier lagern sich die als primäre Cycloaddukte zu erwartenden 2-Arylimino-3-aryl-oxazolidine **1** unter den Reaktionsbedingungen (LiCl -Katalyse, 180–200°) in **2** um. Wir berichten nachfolgend über unsere Versuche zur Cycloaddition von Carbodiimiden mit 1,2-Epoxiden unter HBF_4 -Katalyse.



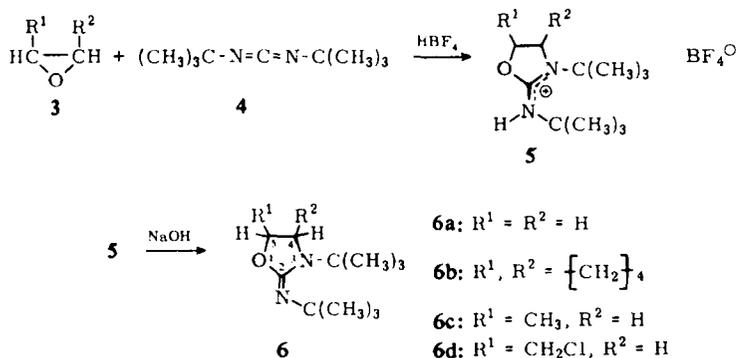
1 10. Mitt.: K. Hartke und M. Radau, Arch. Pharmaz. 305, 654 (1972).

2 Sammelreferat: H. Ulrich, Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes, Academic Press, New York, London 1967.

3 A. E. Kretov und I.S. Matveev, Zhur. Obschei Khim. 30, 1837 (1960); C.A. 55, 15464 f (1961).

4 K. Gulbins und K. Hamann, Chem. Ber. 94, 3287 (1961).

Um die bei sterisch weniger behinderten, aliphatischen Carbodiimiden beobachtete Dimerisierungsreaktion⁵⁾ zu umgehen, haben wir zunächst das Di-tert.-butyl-carbodiimid eingesetzt. Läßt man dieses bei 0° mit 1,2-Epoxiden in Gegenwart molarer Mengen ätherischer Tetrafluorborsäure reagieren, so kann man die erwarteten 2-Iminium-oxazolidin-tetrafluorborate **5** nach einer Stunde Reaktionszeit durch Ätherzusatz ausfällen und mit Alkali in die freien Basen **6** überführen.



Die vorgeschlagene 2-Imino-oxazolidinstruktur **6** wird durch entsprechende spektroskopische Daten gestützt, insbesondere IR-spektroskopisch durch eine C=N-Valenzschwingung zwischen 1695–1704/cm und NMR-spektroskopisch durch 2 getrennte Signale der beiden unterschiedlich gebundenen tert.-Butylgruppen um 1,15 ppm und 1,35 ppm. Bei unsymmetrisch substituierten 1,2-Epoxiden konnte von den beiden möglichen 2-Imino-oxazolidinen lediglich eines, nämlich **6c** bzw. **6d**, isoliert werden. Die getroffene Zuordnung basiert vornehmlich auf der chemischen Verschiebung der Methylenprotonen am C-4 und des Methinprotons am C-5 im Vergleich zu **6a** als Modellsubstanz. So erscheint das Methinproton im NMR-Spektrum (vgl. Abbild. 1) von **6c** als Sextett bei 4,35 ppm, da die Kopplungskonstante zur CH₃-Gruppe an demselben Ringkohlenstoff und zu der benachbarten CH₂-Gruppe annähernd gleich groß ist. Die zuletzt genannten Protonen am C-4 werden infolge einer gleich großen geminalen und vicinalen Kopplung als Triplett bei 2,81 und 3,36 ppm registriert. Für das zu **6c** isomere 4-Methyl-3-tert.-butyl-2-tert.-butylimino-oxazolidin müßte zumindest eines der Methylenprotonen infolge des benachbarten Sauerstoffatoms oberhalb 4 ppm zur Resonanz kommen.

Eine analoge Aufspaltung des Epoxid-Ringes bewiesen Speranza und Peppel⁶⁾ sowie Gulbins und Mitarb.⁷⁾ für die basenkatalysierte Addition von Phenylisocyanat an 1,2-Epoxypropan.

Auch aliphatische Carbodiimide mit weniger verzweigten Substituenten addieren 1,2-Epoxide unter Bildung von 2-Imino-oxazolidinen; jedoch ließen sich NMR-spektroskopisch nachweisbare Nebenprodukte destillativ nicht abtrennen. Auf eine mögliche gaschromatographische Reinigung haben wir verzichtet. Das N,N'-Di-p-tolylcarbodiimid als typischer Vertreter der aromatischen Reihe reagiert nicht mit Epoxiden unter HBF₄-Katalyse; es konnte lediglich das Dimere¹⁾ des

5 a) K. Hartke und F. Roßbach, *Angew. Chem.* **80**, 83 (1968).

b) M. Radau, Dissertation Universität Marburg 1971.

6 G.P. Speranza und W.J. Peppel, *J. org. Chemistry* **23**, 1922 (1958).

7 K. Gulbins, G. Benzing, R. Maysenhölder und K. Hamann, *Chem. Ber.* **93**, 1975 (1960).

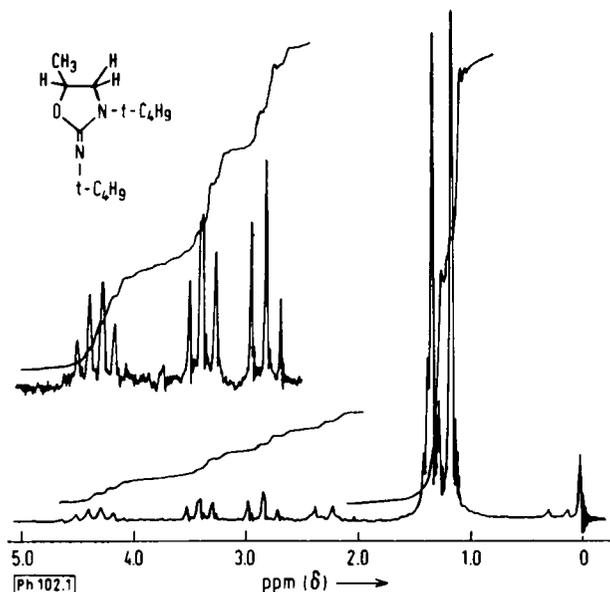


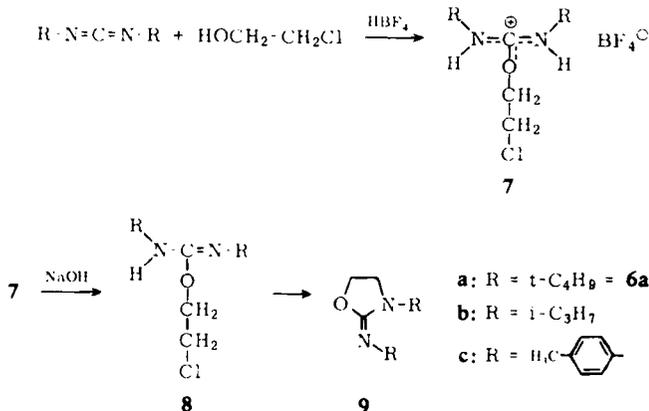
Abb. 1: NMR-Spektrum (CCl_4) des 5-Methyl-3-tert.-butyl-2-tert.-butylimino-oxazolidins (6c)

eingesetzten Carbodiimids isoliert werden. Ähnlich erfolglos verliefen Versuche zur Cycloaddition von Carbodiimiden und 1,2-Episulfiden, selbst bei Einsatz von Di-tert.-butyl-carbodiimid.

Nach Schmidt und Mitarb.⁸⁾ gelingt die Synthese von 2-Imino-oxazolidinen auch durch Addition von β -Chloralkoholen oder 1,2-Diolen an Carbodiimide unter Kupfersalzkatalse, wie am Beispiel des Diisopropylcarbodiimids mit 2-Chloräthanol oder Äthylenglykol gezeigt wurde. Wir haben die Möglichkeit zu einer analogen Reaktion mit 2-Chloräthanol unter HBF_4 -Katalyse überprüft. Bei Einsatz von Di-tert.-butyl-carbodiimid läßt sich das primär gebildete O-(2-Chloräthyl)-N,N'-di-tert.-butyl-isoharnstoff-tetrafluorborat 7a durch Ätherzugabe ausfällen. Die zugehörige freie Base 8a ist jedoch nicht beständig und cyclisiert bereits beim Ausschütteln mit Natronlauge zum Oxazolidin 6a. Bei der Umsetzung mit Diisopropylcarbodiimid konnten wir kein kristallines Isoharnstoff-tetrafluorborat abfangen, sondern nach Alkalizusatz lediglich das erwartete Oxazolidin 9b isolieren. Als Nebenreaktion läuft bei diesem Beispiel außerdem die Dimerisierung des Carbodiimids ab, so daß zusätzlich in 21proz. Ausbeute das 1,2,3-Triisopropyl-1-isopropyl-carbamoyl-guanidin¹⁾ entsteht. Der O-(2-Chloräthyl)-N,N'-di-p-tolyl-isoharnstoff 8c ist bei Raumtemperatur auf Grund der geringeren Nucleophilie des aromatischen Iminostickstoffs stabil und

8 E. Schmidt, E. Däbritz und K. Thulke, Liebigs Ann. Chem. 685, 161 (1965). E. Däbritz, Dissertation Universität München 1963.

konnte durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten charakterisiert werden. Er fällt bei Alkalizugabe zu einer wäßrigen Lösung von **7c** gemeinsam mit **9c** an.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie (Fonds der Chemie) sind wir für die Förderung dieser Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren: PE 221 oder PE 235 Perkin-Elmer (Banden in cm^{-1}); NMR-Spektren: Varian A-60-A bzw. T 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard, Abkürzungen: d = Dublett, m = Multiplett, Q = Quadruplett, s = Singulett, sp = Septett und t = Triplett). Schmp. sind unkorrigiert. Die ätherische Tetrafluorbor Säure ist aus Bortrifluorid-Ätherat und Fluorwasserstoff zugänglich^{9,10}; verwendete Lösungsmittel wurden nach üblichen Verfahren getrocknet.

Umsetzung von Di-tert.-butyl-carbodiimid mit 1,2-Epoxiden zu den 3-tert.-Butyl-2-tert.-butyl-iminium-oxazolidin-tetrafluorboraten **5** und den 3-tert.-Butyl-2-tert.-butyl-iminio-oxazolidinen **6**

Zu 25 mMol (3,9 g) Di-tert.-butyl-carbodiimid und 50 mMol 1,2-Epoxid werden bei 0° unter Rühren innerhalb 30 Min. 27 mMol (4,4 g) ätherische Tetrafluorbor Säure in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan getropft. Nach weiteren 45 Min. für **5a**, 180 Min. für **5b**, 30 Min. für **5c** und 60 Min. für **5d** wird durch Zutropfen von 100 ml absol. Äther das Tetrafluorborat **5** gefällt und aus Methanol/Äther umkristallisiert.

Aus wäßrigen Lösungen der Tetrafluorborate **5** erhält man durch Zugabe von Natronlauge und Ausschütteln mit Äther die zugehörigen freien Basen **6** in quantitativer Ausbeute.

O-(2-Chloräthyl)-N,N'-di-tert.-butyl-isoharnstoff-tetrafluorborat (**7a**)

Zu 25 mMol (3,9 g) Di-tert.-butyl-carbodiimid in 5 ml 2-Chloräthanol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 27 mMol (4,4 g) ätherische Tetrafluorbor Säure in 5 ml wasserfreiem Dichlor-

9 K. Hafner, A. Stephan und C. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. 650, 57 (1961).

10 U. Harder, E. Pfeil und K.-F. Zenner, Chem. Ber. 97, 516 (1964).

Tabelle 1: 3-tert.-Butyl-2-tert.-butyliminium-oxazolidin-tetrafluorborate 5 und 3-tert.-Butyl-2-tert.-butylimino-oxazolidine 6

Nr.	Schmp. Sdp./Torr	Ausb. η_D^{20}	Summenformel Mol.-Gew.	Analyse Ber. Gef.	NMR (ppm, δ in CD_3OD) 5 in CD_3OD 6 in CCl_4)
5a	95°	67 %	$C_{11}H_{23}N_2O \cdot BF_4$ 286,1	C 46,17 H 8,10 N 9,79 C 46,18 H 7,89 N 9,70	1,45 (s, 9H); 1,52 (s, 9H) 4,06 (m, 2H); 4,73 (m, 2H)
5b	135°	38 %	$C_{15}H_{29}N_2O \cdot BF_4$ 340,2	C 52,95 H 8,59 N 8,23 C 52,80 H 8,72 N 8,17	1,47 (s, 9H); 1,57 (s, 9H) 1,2 – 4,4 (m, 10H)
5c	93°	59 %	$C_{12}H_{25}N_2O \cdot BF_4$ 300,2	C 48,02 H 8,40 N 9,33 C 48,01 H 8,54 N 9,59	1,45 (s, 9H); 1,52 (s, 9H); 1,54 (d, 2H) 3,60 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 5,13 (m, 1H)
5d	101°	56 %	$C_{12}H_{24}ClN_2O \cdot BF_4$ 334,6	C 43,07 H 7,23 N 8,37 C 42,89 H 7,06 N 8,29	1,47 (s, 9H); 1,52 (s, 9H) 3,9 – 4,4 (m, 4H); 5,37 (m, 1H)
6a	88°/18	1,4558	$C_{11}H_{22}N_2O$ 198,3	C 66,62 H 11,18 N 14,13 C 66,75 H 11,26 N 14,59	1,17 (s, 9H); 1,35 (s, 9H) 3,27 (m, 2H); 4,05 (m, 2H)
6b	39° (Äther)	–	$C_{15}H_{28}N_2O$ 252,4	C 71,38 H 11,18 N 11,10 C 71,23 H 11,41 N 11,26	1,17 (s, 9H); 1,35 (s, 9H) 1,2 – 3,8 (m, 10H)
6c	115°/30	1,4496	$C_{12}H_{24}N_2O$ 212,3	C 67,88 H 11,39 N 13,19 C 67,88 H 11,36 N 13,00	1,14 (s, 9H); 1,30 (d, 3H); 1,31 (s, 9H) 2,81 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 4,33 (m, 1H)
6d	117°/18	1,4670	$C_{12}H_{23}ClN_2O$ 246,8	C 58,40 H 9,39 N 11,35 C 58,36 H 9,65 N 11,36	1,15 (s, 9H); 1,33 (s, 9H) 3,0 – 3,7 (m, 4H); 4,40 (m, 1H)

methan getropft. Nach 1 Std. wird durch langsame Zugabe von 100 ml absol. Äther unter Eiskühlung die Fällung des Salzes vervollständigt. 4,9 g (61 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 161° (aus Methanol).

$C_{11}H_{24}ClN_2O$ BF ₄ (322,6)	Ber.: C 40,95	H 7,50	N 8,68
	Gef.: C 40,65	H 7,93	N 8,88

IR (KBr): 3390 und 3303 (NH), 1643 (C=N).

NMR (CD₃CN, ppm): 1,45 (s, 18H); 3,93 (m, 2H); 4,62 (m, 2H); ~6,1 (s, 2H, breit).

Durch Lösen von 7a in Wasser, Zusatz von Natronlauge und Ausschütteln mit Petroläther erhält man in 46proz. Ausbeute 6a.

3-Isopropyl-2-isopropylimino-oxazolidin (9a)

50 mMol (6,3 g) Diisopropylcarbodiimid in 20 ml 2-Chloräthanol werden bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb 1 Std. zu 55 mMol (8,9 g) ätherischer Tetrafluorborsäure in 10 ml 2-Chloräthanol getropft. Nach weiteren 3 Std. dampft man ab und schüttelt den Rückstand mit Petroläther/Natronlauge aus. Beim Abkühlen der getrockneten Petrolätherphase im Trockeneis/Aceton-Bad kristallisieren 1,4 g (21 % d. Th.) 1,2,3-Triisopropyl-1-isopropylcarbonyl-guanidin¹⁾ aus. Nach Abziehen des Petroläthers wird das verbleibende Öl über eine kurze Kolonne destilliert: Sdp.₁₆ 85°, n_D²⁰ = 1,4605, 2,9 g Ausbeute (34 % d. Th.) (Lit.⁸⁾: Sdp.₉ 86–87°, n_D²⁰ = 1,4603).

$C_9H_{18}N_2O$ (170,3)	Ber.: C 63,49	H 10,66	N 16,46
	Gef.: C 63,25	H 10,98	N 16,23

IR (Film): 1689 (C=N).

NMR (CCl₄, ppm): 0,97 (d, 6H); 1,10 (d, 6H); 3,25 (m, 2H); 3,64 (sp, 1H); 4,05 (sp, 1H); 4,17 (m, 2H).

O-(2-Chloräthyl)-N,N'-di-p-tolyl-isoharnstoff (8c)

25 mMol (5,55 g) Di-p-tolyl-carbodiimid, 4 ml 2-Chloräthanol und 10 ml wasserfreies Dichlormethan werden unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb 1 Std. zu 27 mMol (4,4 g) ätherischer Tetrafluorborsäure in 5 ml Dichlormethan und 3 ml 2-Chloräthanol getropft. Nach weiteren 30 Min. wird 7c durch langsame Zugabe von 80 ml absol. Äther unter Eiskühlung ausgefällt. Die mit Äther gewaschenen Kristalle schüttelt man mit je 50 ml 3proz. Natronlauge/Petroläther durch, filtriert von ungelöstem 9c ab, verdampft den Petroläther und kristallisiert den Rückstand ohne Erwärmen aus Äthanol/Äther durch Abkühlen in dem Trockeneis/Aceton-Bad um. 2,4 g (32% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 78° (Zers. unter HCl-Abspaltung).

$C_{17}H_{19}ClN_2O$ (302,8)	Ber.: C 67,43	H 6,32	N 9,25
	Gef.: C 67,43	H 6,79	N 8,74

IR (KBr): 3344 (NH), 1681 (C=N).

NMR (CDCl₃, ppm): 2,26 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,66 (m, 2H); 4,03 (m, 2H); 6,34 (s, 1H, breit); 7,12 (m, 4H); 7,32 (s, 4H).

3-p-Tolyl-2-p-tolylimino-oxazolidin (9c)

Die unter 8c beim Versetzen mit Natronlauge/Petroläther angefallenen Kristalle werden mit Natronlauge/Dichlormethan durchgeschüttelt. Die getrocknete organische Phase wird abgezogen

und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. 2,8 g (42% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 138° (Lit.¹⁾) Schmp. 136°)

$C_{17}H_{18}N_2O$ (266,3)

Ber.: C 76,66 H 6,81 N 10,52

Gef.: C 76,46 H 6,79 N 10,37

IR (KBr): 1681 (C=N).

NMR (CDCl₃, ppm): 2,27 (s, 6H); 3,79 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 6,99 (s, 4H); 7,33 (m, 4H).

11 F.B. Dains, R.Q. Brewster, I.L. Malm, A.W. Miller, R.V. Maneval und J.A. Sultzberger, J. Amer. chem. Soc. 47, 1985 und 1989 (1925), dargestellt durch Erhitzen von S-(2-Hydroxyäthyl)-N,N'-di-p-tolyl-isothioharnstoff mit Quecksilber(II)-oxid.

Anschrift: Prof. Dr. Klaus Hartke, 355 Marburg, Marbacher Weg 6

[Ph 102]

W. Endres

Zur Acylierung von prim. Aminen durch Phthalimide

1. Mitt.

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München (Eingegangen am 15. September 1971)

Umsetzungen von Phthalimiden **1** mit prim. Aminen **2** ergeben eine unspezifische Acylierungsfähigkeit von **1** (unter ihnen das Phthalimidoglutarimid) gegenüber **2**. Als Acylierungsprodukte treten Phthalimide **4** und/oder Phthalamide **5** auf. Dies rechtfertigt die Annahme, daß eine Aminolyse mit biogenen Substraten als Ursache der durch Thalidomid bedingten Schäden in Betracht zu ziehen ist.

Acylation of Prim. Amines with Phthalimides

Reactions of phthalimides **1** with prim. amines **2** yield an unspecific acylation of **1** (including phthalimidoglutarimide). Acylated products are phthalimides **4** and/or phthalic acid amides **5**. These reactions justify the assumption that an aminolysis of **1** with biological substrates is the cause of the defects produced by thalidomide.

Zur Erklärung der Thalidomid-Schäden wird, abgesehen von möglichen Störungen des Zellstoffwechsels nach nichtenzymatischer Hydrolyse des Phthalimidoglutarimids in der Zelle¹⁾, von einigen Autoren eine Acylierung biogener nucleophiler Verbin-

1 a) H. Koch, Sci. Pharmac. 34, 257 (1966).

b) H. Koch u. F. Schnabel-Arikan, Sci. Pharmac. 36, 121 (1968).