

3 Eigene Arbeiten

3.1 Gedanken zur Synthese schwerlöslicher Verbindungen

Das Prinzip, durch lange Ketten die Löslichkeit zu verringern und den Pflanzen dadurch langfristig gleichmäßig Stickstoff zuzuführen, ist Ausgangspunkt dieser Arbeit. Um das zu erreichen, müssen drei Bedingungen erfüllt werden:

- 1) Wassermoleküle dürfen nicht zu schnell durch Diffusion in die Substanzen eindringen, da sie sonst zu gut löslich sind.
- 2) Eine Auflösung der polymeren Strukturen in gewünschter Konzentration in Wasser muß gewährleistet sein.
- 3) Die Substanz muß, ohne den Pflanzen zu schaden, abgebaut werden können, aber gleichzeitig als Stickstoffquelle den Pflanzen zur Verfügung stehen.

Stickstoffdünger dürfen nicht teuer sein und sollten einen hohen Stickstoffanteil aufweisen. Als Ausgangsmaterialien bieten sich daher Harnstoff und Ammoniak an. Um die Wirtschaftlichkeit nicht zu vernachlässigen, wurde daher an Harnstoff- bzw. Amid-Derivate gedacht. Kostenfragen hatten bei der Darstellung der zu untersuchenden neuen, reinen Verbindungen zunächst keinen Einfluß.

Da Polyamidstrukturen zu schwer löslich sind, findet ein Abbau zu langsam statt. Auch die Auflockerung der Strukturen durch Carbonsäure- und Estereinheiten bringt keine wesentliche Verbesserung der Löslichkeit. Man muß eine polymere Struktur aufbauen, die sich von ihrer Oberfläche her langsam im Wasser auflöst. Diese polymeren Strukturen dürfen aufgrund der schweren Abbaubarkeit nicht über kovalente Bindungen verknüpft werden, sondern müssen leichter angreifbar sein.

Voraussetzungen hierzu bietet die supramolekulare Chemie. Die supramolekulare Chemie wird als Selbstorganisation durch intermolekulare Bindungen definiert.⁷⁸ Diese können sich

bei Zerstörung wieder selbst organisieren (host-guest chemistry).⁷⁹ Die Wechselwirkungen können durch a) Metallionenkoordination, b) Elektrostatik, c) Wasserstoffbrücken, d) Van der Waals Kräfte und e) Akzeptor-Donator Wechselwirkungen bestimmt werden (**Abb. 13**).

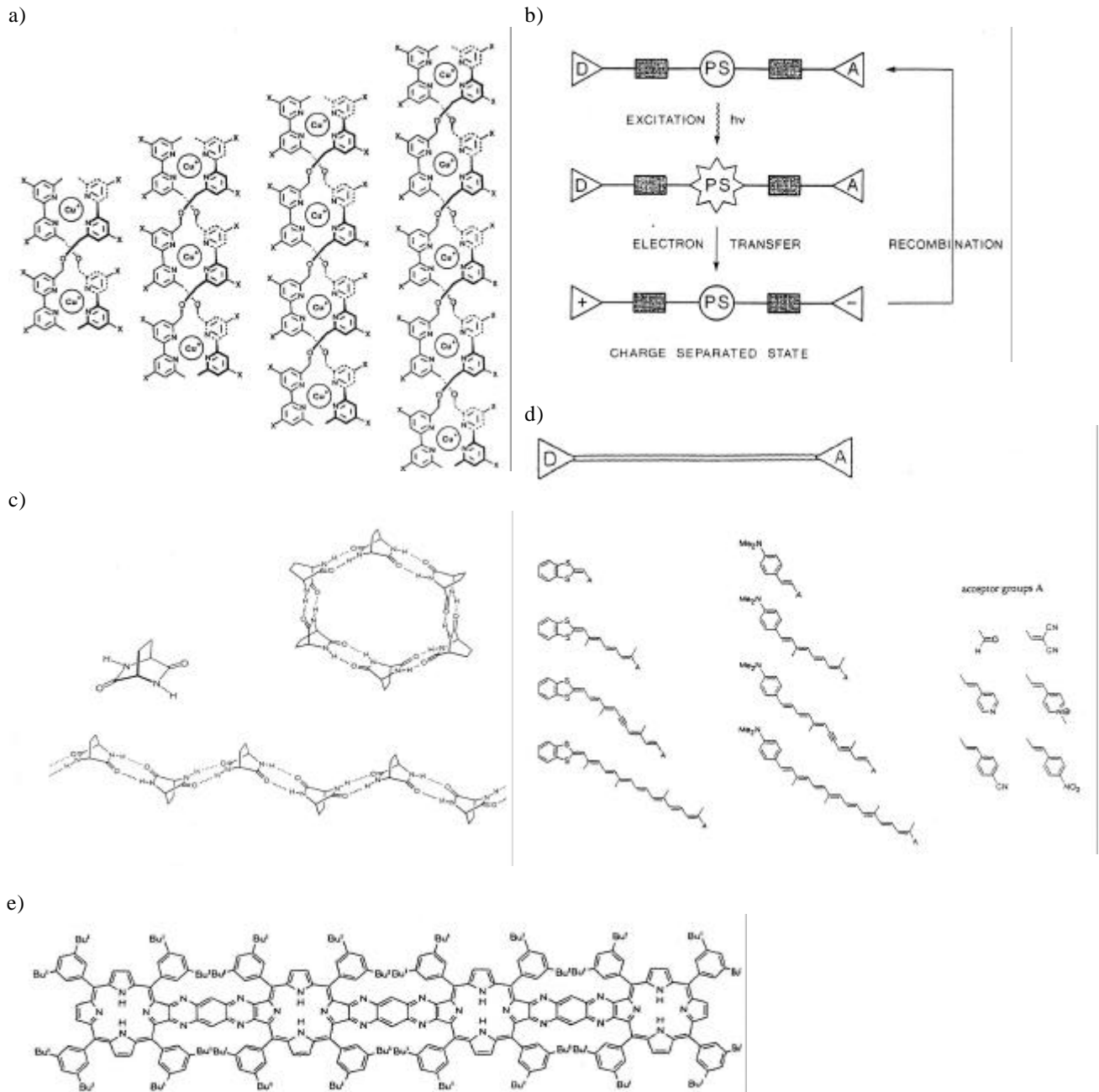


Abb.13: Supramolekulare Wechselwirkungen. a) Helixstruktur durch Metallionenkoordination von Cu (I)⁸⁰ mit zwei bis fünf 2,2'-Bipyridin-Gruppen^{81, 82} b) Schema eines Photosensors. Für diese Anwendung muß eine Akzeptor und eine Donatorgruppe über ein konjugiertes System verknüpft sein. Bei Anregung durch Licht entsteht eine Ladung.⁸³ Dieses Prinzip wird bei einigen Phorphyrinen ausgenutzt.^{84, 85} c) Selbstorganisation über Wasserstoffbrücken am Beispiel einer Ring und Band Architektur.⁸⁶ d) 2 Serien von Donor Akzeptor Systemen (Benzodithiaphenyl⁸⁷ oder Dimethylaminophenyl als Donor mit verschiedenen Akzeptorgruppen A).⁸⁸ e) Bei sehr großen Systemen wie bei diesem linear konjugierten Porphyrin⁸⁹ kann die Ordnung auch durch Van der Waals-Kräfte beeinflusst werden.⁹⁰

Die supermolekulare Chemie unterscheidet sich darin, daß eine definierte Menge von Molekülen eine Überstruktur bildet. Es bilden sich keine polymeren Strukturen sondern Dimere aus (**Abb. 14**). Die supermolekulare Chemie wird der supramolekularen Chemie zugeordnet.

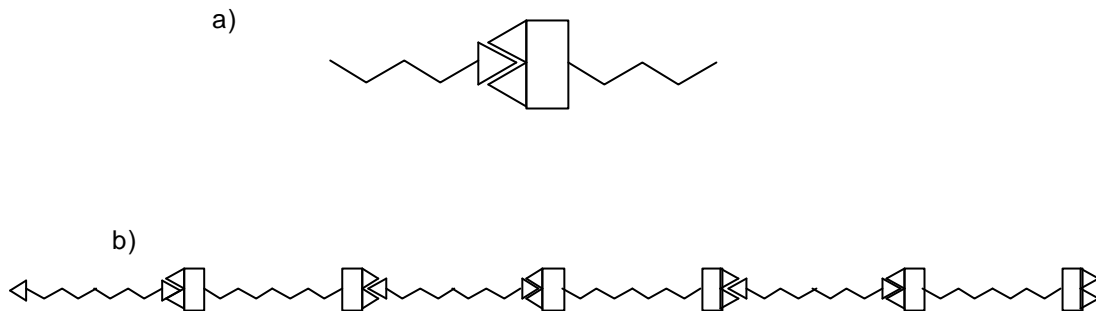


Abb.14: Unterschied zwischen a) supermolekulare- und b) supramolekulare Chemie (Bei der supramolekularen Chemie bleiben immer funktionalisierte Endgruppen erhalten. Man hat ähnlich den Polymeren eine Kettenlängenverteilung.)

Harnstoffderivate bzw. Amide können weder über Metallkoordination, noch über Elektrostatik oder Van der Waals Kräfte Überstrukturen ausbilden. Das Molekül hat jedoch Carbonyl- und Amidfunktionen. Überstrukturen können sich durch Wasserstoffbrücken ausbilden.

Einen ersten Ansatzpunkt hat man anhand der Carbonsäuren. Es ist bekannt, daß sie über Wasserstoffbrücken Dimere ausbilden. Aufgrund der Struktur bilden auch Amide Wasserstoffbrücken aus (**Abb. 15**).

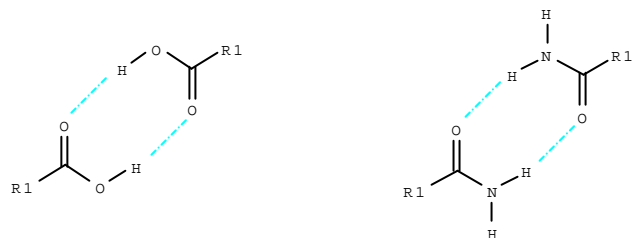


Abb. 15: Dimerisierung von Amidstrukturen ähnlich den Carbonsäuren

Hat man endständig mehrere Amidstrukturen im Molekül, können sich in der festen Phase über Wasserstoffbrücken supramolekulare Strukturen bilden. Dieses würde auch die schwere Löslichkeit vom Crotonylidendiharnstoff und dem Oxalsäurediamid erklären, die als Depotdünger Anwendung finden (**Abb. 16**).

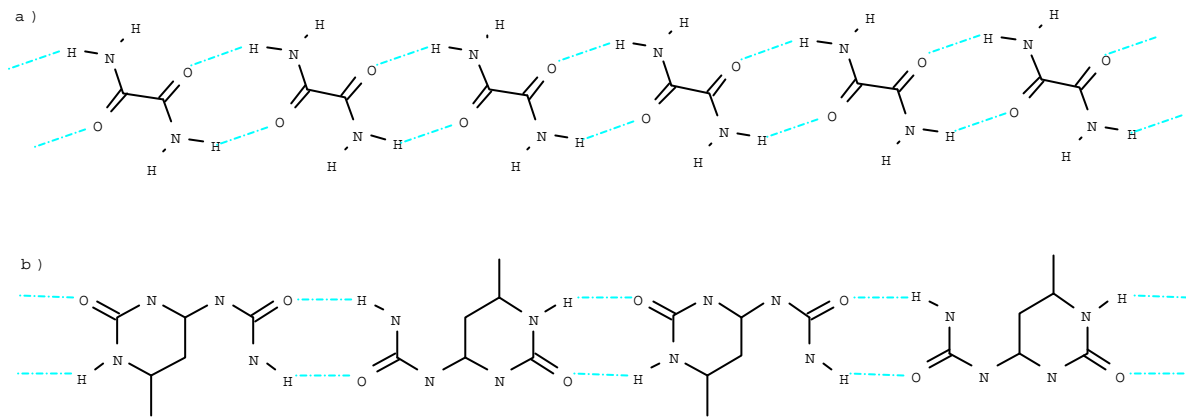


Abb.16: Eine vermutete Koordination des a) Oxalsäurediamid (37) und b) Crotonylidendiharnstoff (35) im festen Zustand anhand von Molekularsegmenten

Die Stabilität der Wasserstoffbrücken wird von R. Dagani beschrieben. Er will sie zur Verknüpfung von Polymeren verwenden. So wurde vor kurzem vorgeschlagen, Polymere herzustellen, die durch Wasserstoffbrücken wiederverwertbare Kunststoffe liefern. Die Wasserstoffbrücken werden thermisch gespalten. Beim Abkühlen erneuern sie sich wieder. Man hat bei der Wiederverwertung nicht wie bei herkömmlichen Kunststoffen einen Kettenabbau zu befürchten. Es wurde berechnet, daß 4 benachbarte Wasserstoffbrücken ausreichen sollten, um eine kovalente Bindung bei Raumtemperatur zu ersetzen.⁹¹ Angewandt wird dieses Prinzip bei supramolekularen Membranen⁹² und zweidimensionalen Polymeren⁹³.

Der Nachteil ist, daß, wenn eine Wasserstoffbrücke gebrochen wurde, sie sich erst wieder erneuern muß. Es kann eine stufenweiser Abbau der Struktur stattfinden.

Als Beispiel wird der Angriff von Wasser an Oxalsäurediamid (37) betrachtet. Eine Röntgenstruktur, von Ayerst und Duke durchgeführt, bestätigt das Kristallgitter, an dem das Prinzip erläutert wird.⁹⁴ Das Wasser greift an der Oberfläche der Oxalsäurediamidstruktur an (**Abb.17a**). Wasser bildet selbst Wasserstoffbrücken aus. Durch Anlagerung an der Oberfläche kann die Struktur gestört werden (**Abb. 17b**). In der Zwischenzeit können durch frei bewegliche Lösungsmittelmoleküle weitere Wasserstoffbrücken brechen. Die entstandene Lücke kann durch Moleküle des Wassers geschlossen werden (**Abb.17c**). Die geringe Löslichkeit ist dadurch zu erklären, daß viele Wasserstoffbrücken in der supramolekularen Struktur gebrochen werden müssen. Ferner kann sich auch das Oxalsäurediamid wieder anlagern. Die Anlagerung steht daher in Konkurrenz zur Hydratation durch Wasser (**Abb. 17d**).

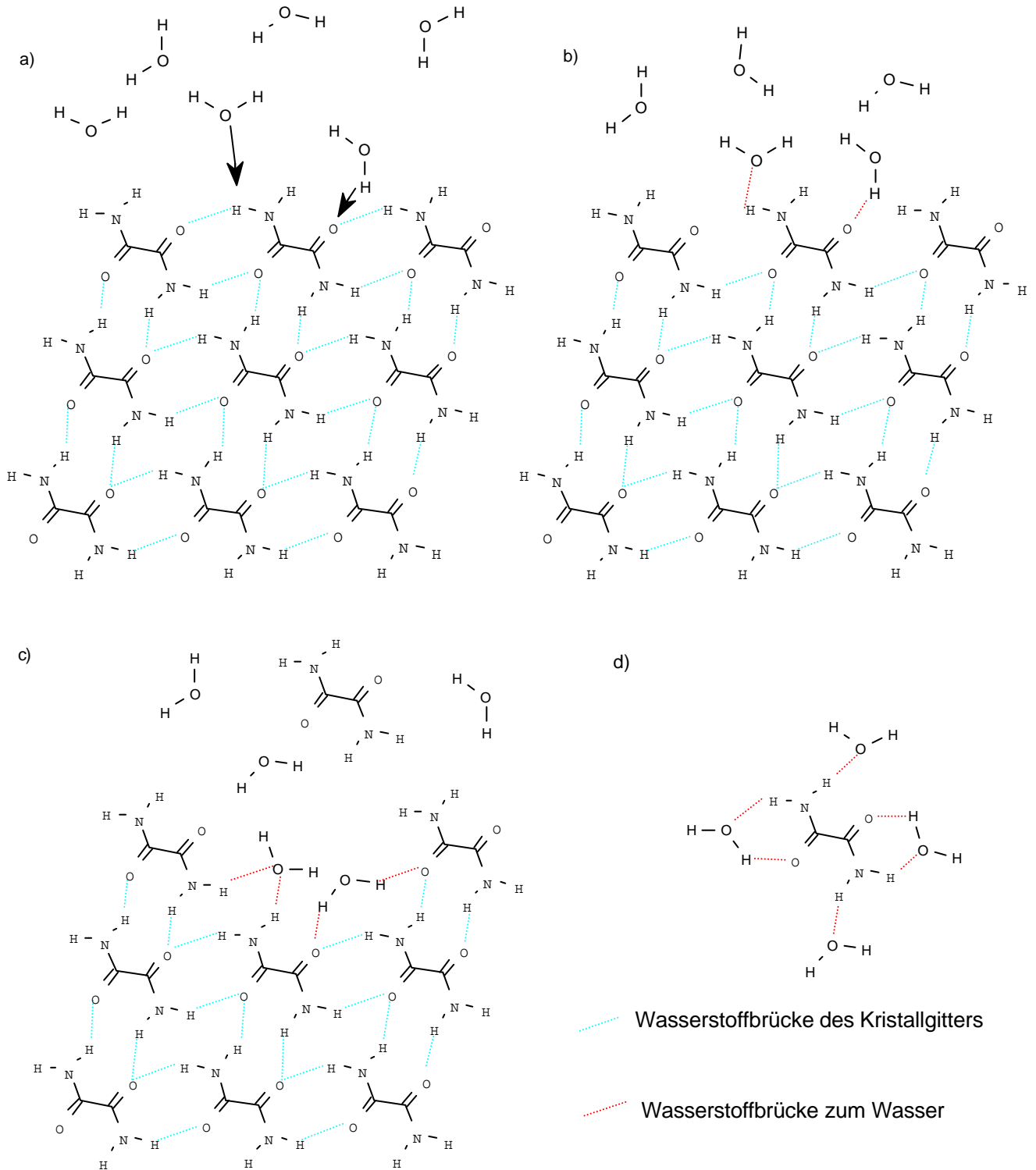


Abb. 17a-d: Auflösungsprozeß supramolekularer Systeme anhand von Oxalsäurediamid in Wasser

Da in der Substanz eine hohe Ordnung und damit eine Dichte Packung herrscht, kann dieser Effekt nur an der Oberfläche auftreten. Die Löslichkeit in Wasser wird durch das thermodynamische Gleichgewicht geregelt. Nicht alle Moleküle haben die gleiche Energie. Es besitzen auf der einen Seite einige Wassermoleküle genug Energie, um Moleküle aus der Oberfläche

der Substrate herauszulösen. Auf der anderen Seite können sich Moleküle wieder anlagern. Die geringe Löslichkeit der Strukturen wird bei der Langzeitdüngung als Vorteil genutzt. Bei der Verwendung als Kunststoff bereitet die Restlöslichkeit jedoch Probleme.

Eine kurze Einführung der Wasserstoffbrücke wird von Weeny gegeben.⁹⁵ Pauling gibt eine ausführlichere Darstellung der Natur der Wasserstoffbrücken ausgehend von der Kristallstruktur wieder.⁹⁶ Da die Wasserstoffbrücken die größten Wechselwirkungen zwischen den Molekülen in der Kristallstruktur darstellen, sollte auch die Löslichkeit stark von ihr abhängig sein.

Um die supramolekulare Ordnung aufzubauen, gibt es zwei Möglichkeiten.

- 1) Man baut hydrophobe Gruppen ein, um im „mikroskopischen Bereich“ ein Polyphasensystem zu erzeugen. Wasser kann, da es hydrophil ist, nur bedingt in das Substrat eindringen (**Abb. 18**).

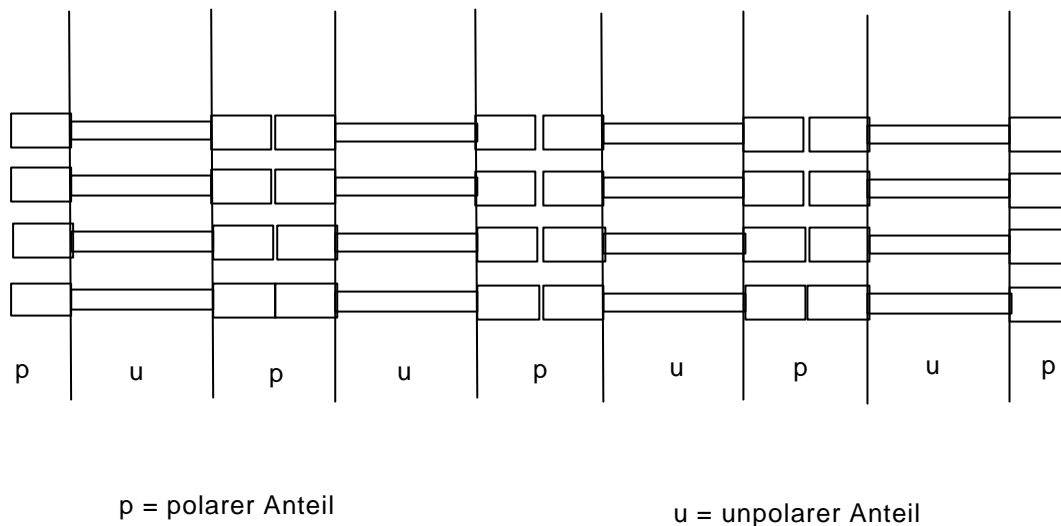


Abb.18: Angestrebtes Polyphasensystem

- 2) Man vergrößert die Wechselwirkungen zwischen den Molekülen, indem man die Anzahl der möglichen Wasserstoffbrücken im Substrat erhöht. Wasser kann zwar eindringen, aber das Substrat stabilisiert sich dadurch, weil es statistisch immer Wasserstoffbrücken zwischen seinen Molekülen ausbildet. Auf der Oberfläche bildet sich ein Gleichgewicht zwischen in Lösung gehenden und anlagernden Molekülen. Man erzeugt praktisch ein supramolekulares Netzwerk, daß das eindringende Wasser einbindet.

3.2 Synthesen der Zielverbindungen

3.2.1 Grundlagen und Problematik

Harnstoff ist eine Verbindung, die sich leicht thermisch zersetzt. Es bildet sich Isocyanursäure und Ammoniak. Da sich die Isocyanursäure bei hohen Temperaturen mit sich selbst zu verschiedenen Produkten umsetzt, erhält man beim thermischen Zersetzen von Harnstoff ein Gemisch von Biuret, Triuret und dem Cyclisierungsprodukt Cyanursäure (**Abb.19**). Dieses Gemisch läßt sich schwer voneinander trennen. Cyanursäure und Biuret erwiesen sich in Pflanzenversuchen als phytotoxisch.

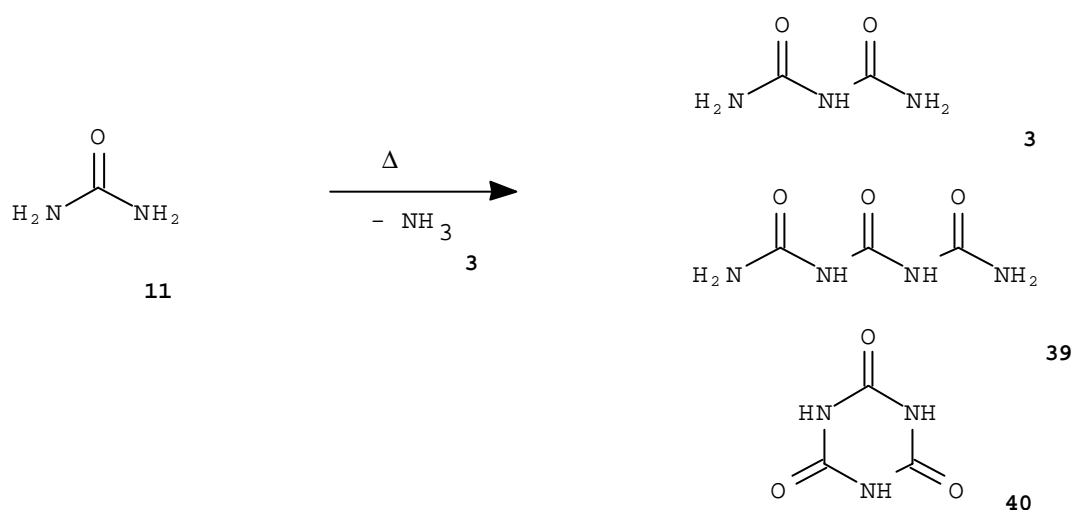


Abb. 19: Produktgemische bei der thermische Zersetzung von Harnstoff

Aufgrund der geringen Reaktivität von Amiden braucht man drastische Bedingungen oder sehr reaktive Verbindungen, um Harnstoffderivate zu erzeugen. Während Harnstoffderivate aus Kaliumcyanat und Aminhydrochloriden oder Aminolyse von Carbamaten leicht zugänglich sind, haben die in dieser Arbeit untersuchten Carbonylharnstoffe mehrere gleichberechtigte reaktive Zentren. Das führt bei der Aminolyse zu Produktgemischen. Man muß also Derivate der Carbonylharnstoffe von einer Seite aufbauen.

Hierzu kommen entweder Säurechloride oder reaktive Isocyanate in Frage. Mit Alkylisocyanaten können gerade noch Biuretderivate synthetisiert werden. Diese können jedoch auch durch Nitrierung von Biuret und anschließender Aminolyse bzw. Alkohololyse aufgebaut werden.

Da die Reaktivität von Biuret geringer ist als die von Harnstoff, erhält man auch mit Säurechloriden unter Bedingungen, bei denen Carbonylharnstoffe sich nicht zersetzen, keine Reaktion. Zum Aufbau höherer Homologe kommen nur noch die reaktiven Isocyanate in Frage.

Mit Zunahme der Anzahl der Carbonylgruppen erniedrigt sich die Löslichkeit. Man hat nicht nur das Problem, geeignete Reaktionspartner zu finden, sondern auch geeignete Lösungsmittel.

3.2.2 Synthese der Harnstoffderivate

Die Synthese der alkylierten Harnstoffderivate (**47-53** bzw. **57-59**) erfolgte entweder durch Aminolyse (**Abb.20**) von Harnstoff (**11**)⁹⁷ oder durch Umsetzung von Aminhydrochloriden (**44-46** bzw. **54-56**) mit Kaliumisocyanat (**5**) (**Abb.21 / 22**).^{98 99}

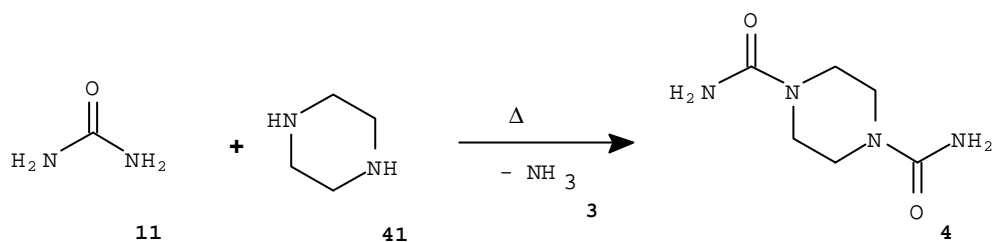


Abb.20: Synthese von Harnstoffderivaten durch Aminolyse am Beispiel von Piperazin (**38**) zum N'-Dicarbamoylpiperazin (**39**)

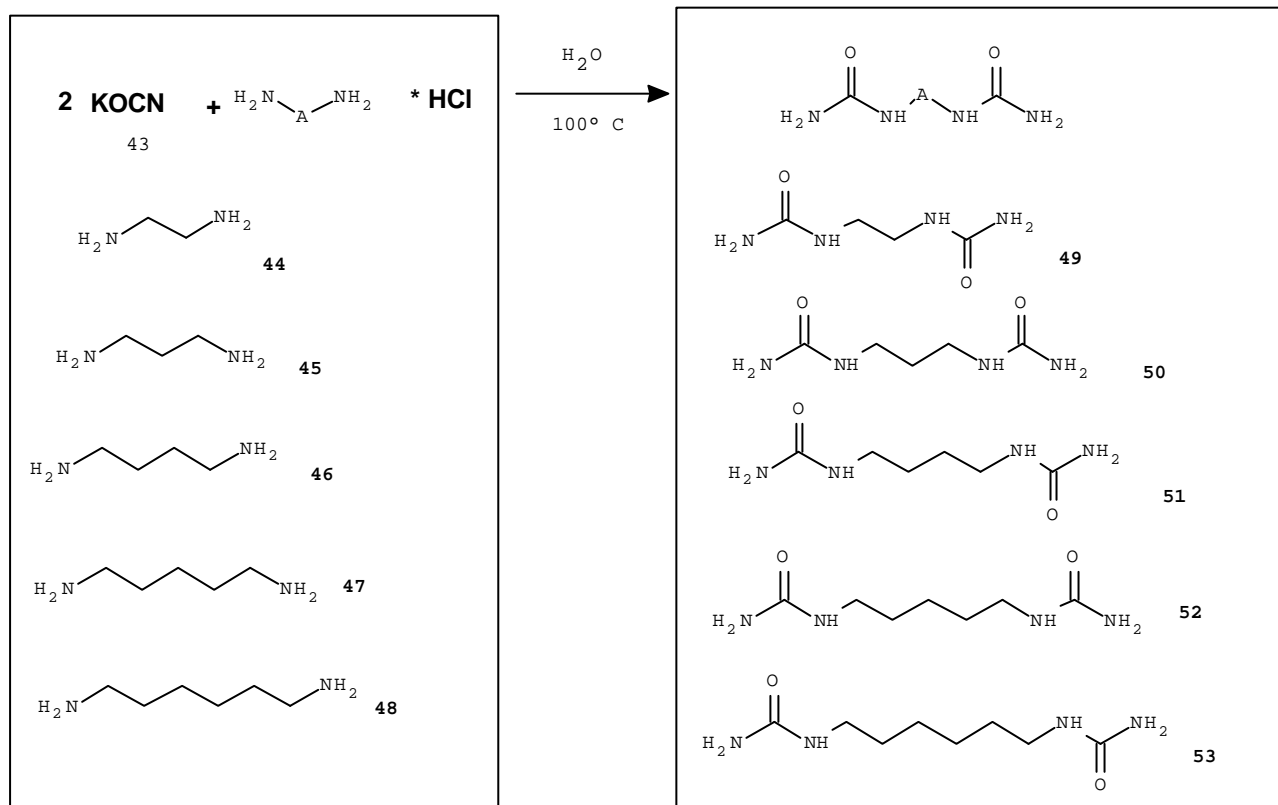


Abb.21: Synthese von Dialkylharnstoffderivaten¹⁰⁰ aus Kaliumcyanat und Aminhydrochloriden

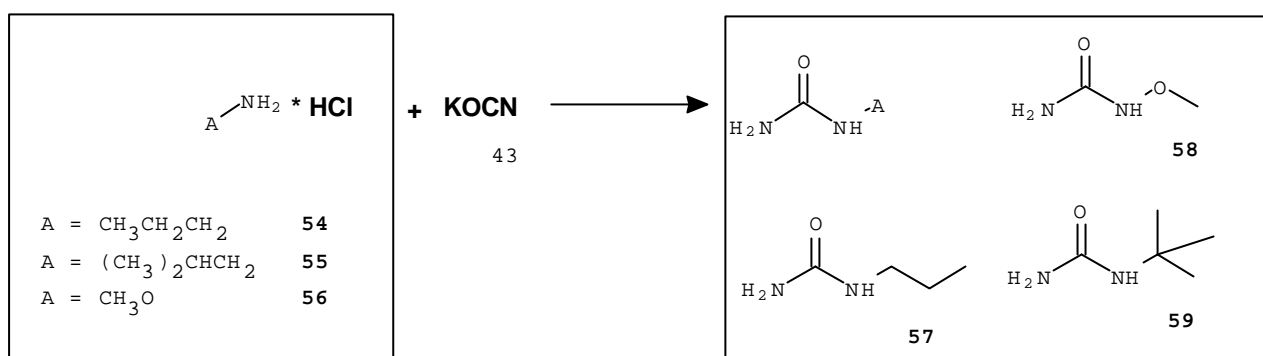


Abb. 22: Synthese von Alkylharnstoffderivaten aus Kaliumcyanat und Aminhydrochloriden.

Acetylharnstoff (**61**) kann sowohl durch Acetylchlorid ¹⁰¹, als auch durch Essigsäureanhydrid ¹⁰² (**60**) mit Harnstoff (**11**) synthetisiert werden. Dabei entsteht Essigsäure (**62**), die auch als Lösungsmittel dient. Wir entschieden uns für die Synthese mit Essigsäureanhydrid (**Abb.23**).

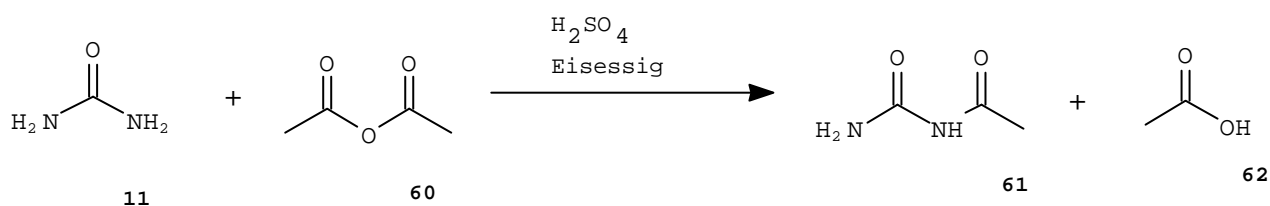


Abb.23: Synthese von Acetylharnstoff (**61**)

Alkoxy-carbonylharnstoffe (**70**¹⁰³, **71**¹⁰⁴) werden durch Umsetzung von Chlorameisensäurederivaten (**68**, **69**) mit Harnstoff (**11**) gewonnen. In einem zweiten quantitativen Verfahren können diese Derivate aus Alkoxy-carbonylisocyanaten (**66**¹⁰⁵, **67**¹⁰⁶) und Ammoniak (**3**) gewonnen werden. Die Alkoxy-carbonylisocyanate werden aus Oxalylchlorid (**65**) mit entsprechenden Carbamaten (**63**, **64**) gewonnen (**Abb.24**).

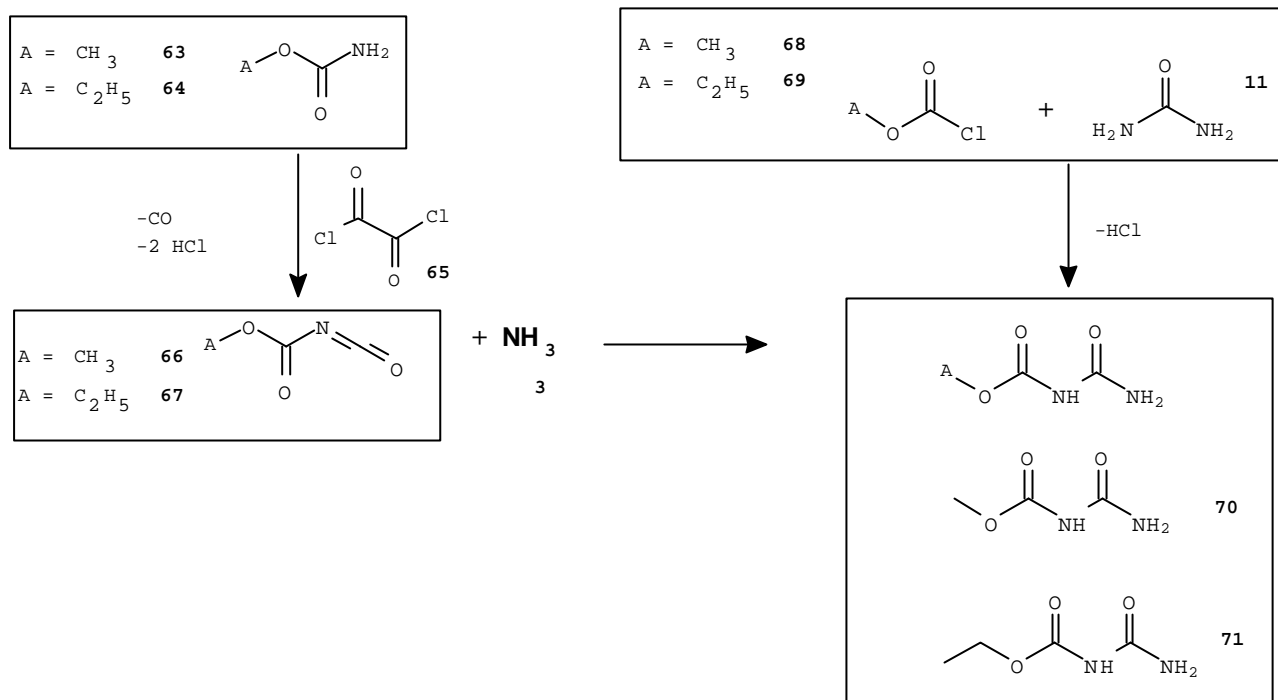


Abb.24: Synthese der Alkoxycarbonylharnstoffe

Problemstellung Methylenharnstoff:

Mit Harnstoff und Formaldehyd (**72**) werden durch Kondensation Methylenharnstoffe¹⁰⁷ gewonnen. Das Problem besteht jedoch darin, reine Verbindungen und keine Oligomeren-gemische¹⁰⁸ zu erhalten. Im ersten Schritt wird durch Addition von Formaldehyd Methylolharnstoff (**73**) gebildet. Verfolgt kann die Reaktion nach Ludlam durch Dünnschichtchromatographie werden.¹⁰⁹

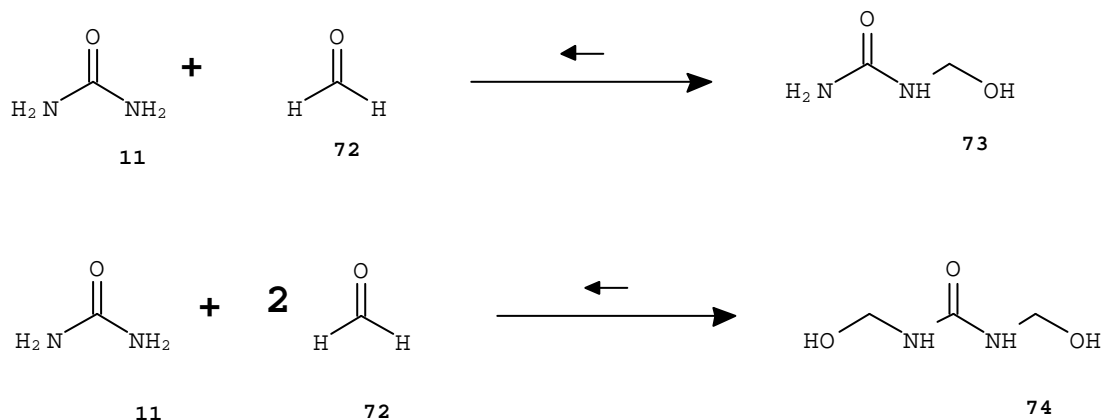


Abb.25: Gleichgewichtsreaktion der Methylolharnstoffe

Beide Amid-Endgruppen besitzen eine ähnliche Reaktivität. Es kann daher auch auf beiden Seiten Formaldehyd zum Dimethylolharnstoff (**74**) angelagert werden (**Abb.25**).

Im zweiten Schritt findet durch Kondensation die Bildung von Methylenharnstoff (**75**) statt. Es lagert sich bei der sauren Kondensation ein Proton an die Hydroxy-Gruppe an und bildet Wasser (**6**) als Abgangsgruppe (**Abb.26**).

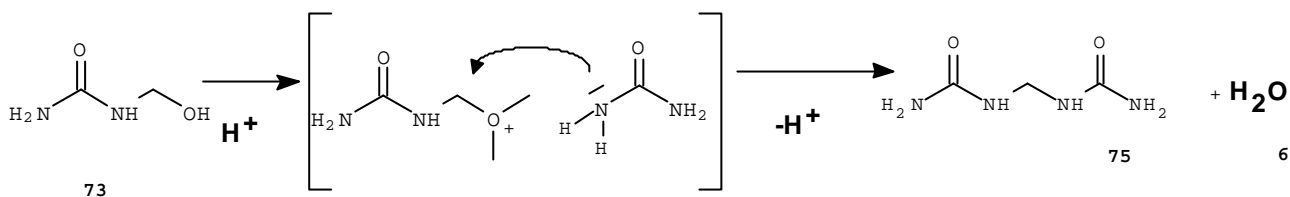


Abb.26: Kondensation zu Methylenharnstoff 75

Da sich Formaldehyd auch an Produkte anlagern kann, die gelöst sind, können weitere Kondensationen zu Oligomerenmischungen stattfinden. Diese haben den Nachteil, daß sie auf Grund verschiedener Oligomerenverteilungen einen zu schwer und einen zu leicht löslichen Anteil besitzen. Aus diesem Grund gibt es viele Methoden und Patente, um optimale Produkte zu synthetisieren.¹¹⁰ Die Oligomerenverteilung wird in neuerer Zeit durch den Aktivitätsindex charakterisiert.¹¹¹

In der Vergangenheit hat man durch schonendere Bedingungen versucht, die Oligomerenverteilung klein zu halten¹¹². Ein weiterer Ansatz war, daß man schwerlösliche Kondensate durch Einführung ionischer Strukturen¹¹³ (z.B. Phosphonsäuregruppen) besser pflanzenzugänglich gemacht hat, da die Löslichkeit erhöht wurde. In neuerer Zeit wird erst die Methylolverbindung im alkalischen Bereich hergestellt, um dann durch eine schnelle Kondensation im sauren Medium zu Methylenharnstoff weiter umzusetzen.¹¹⁴ Die Kinetik der Kondensation wurde von De Jong¹¹⁵ und Kveton¹¹⁶ untersucht. Eine weitere Möglichkeit, eine geringe Verteilung zu erhalten, ist, daß bei höheren Temperaturen eine basische Kondensation durchgeführt wird. Hierbei werden nicht alle Methylolgruppen umgesetzt.¹¹⁷

Je neutraler die Lösung ist, desto besser werden die Hydroxygruppen stabilisiert. Dadurch wird die Rückreaktion zu Harnstoff und Formaldehyd herabgesetzt. Die Methylolverbindung

steht in einer Gleichgewichtsreaktion, die PH-Wert abhängig ist. Je basischer die Lösung ist, desto schneller ist die Disproportionierung des Methylolharnstoffes zu Harnstoff und Formaldehyd.¹¹⁸ Wird Harnstoff mit Formaldehyd kondensiert, erhält man eine breite Oligomerenverteilung. Dieses kann darauf zurückgeführt werden, daß die Produkte eine ähnliche Reaktivität haben wie die Edukte. Da auch die kleineren Produkte noch gut löslich sind, fallen sie erst aus, wenn eine entsprechende Konzentration vorhanden ist. In der Zwischenzeit können weitere Kondensationsreaktionen erfolgen. Ein Teil der Produkte wird so groß, daß sie nicht mehr heißwasserlöslich sind.

Wird die Methylolverbindung kondensiert, werden einheitlichere Produkte erwartet, da die Kondensation schneller als die Zersetzungsreaktion der Methylolharnstoffe ist (Zumal die Methylolharnstoffe, bei dem PH-Wert von 7, sich nicht zersetzen).^{119 120}

Die Methylolverbindungen können nach Einhorn¹²¹ im leicht basischen Medium dargestellt werden. Die entstehenden Verbindungen werden unaufgearbeitet direkt in einer salzsaureren Harnstofflösung nach Kadowaki¹²² durch saure Kondensation zur Reaktion gebracht.

Nach den bisherigen Verfahren erhält man Oligomerenverteilungen von Methylenharnstoffen. Um einen reinen Stoff zu erhalten, wurde mit anderen Lösungsmitteln gearbeitet. Der Vorteil, der ausgenutzt werden soll, ist der, daß sich die Produkte, da sie unlöslich sind, einer weiteren Reaktion durch Ausfallen entziehen.

Zunächst mußte ein Lösungsmittel gefunden werden, in dem die Kondensation stattfinden kann, in dem Harnstoff löslich und Methylendiharnstoff unlöslich ist. Diese Eigenschaften erfüllt Methanol.¹²³

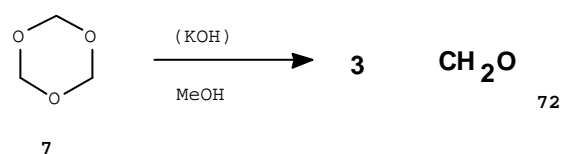


Abb.27: Zersetzung von Paraformaldehyd (77)

Die Aufspaltung von Paraformaldehyd (76) zu

Formaldehyd (**Abb.27**) und die anschließende Addition im basischen Methanol mit katalytischen Mengen KOH an Harnstoff verlief bei 60°C ohne Probleme. In der Literatur wurde bisher nach Abdestillation des Lösungsmittels bei höheren Temperaturen basisch kondensiert. Man erhält keine reinen Produkte, sondern neben Methylenharnstoffen auch Methylol -Verbindungen.¹²⁴

Nachdem auf 35-40°C abgekühlt wurde, kann man mit Säuren (z.B. Schwefelsäure) gelöst in Methanol (nach Neutralisierung des KOH) problemlos kondensieren. Das dabei in geringer Menge entstehende Wasser spielte für die Löslichkeitszunahme des Produktes keine Rolle.

Variiert man das Verhältnis Wasser zu Methanol, dann kann man die Kondensation hinsichtlich der Oligomerenverteilung steuern. Zu diesem Zweck wurde ein Reihenversuch zu Produkten von Formaldehyd-Harnstoffkondensaten durchgeführt, bei dem nur das Verhältnis des Lösungsmittelgemisches variiert wurde. Zunächst wurde in basischem Methanol das Reaktionsgemisch hergestellt. (90 g [1,5 mol] Harnstoff wird mit 18 g [0,6 mol] Paraformaldehyd und 0,2 g NaOH in 400 ml Methanol 15 min auf 60°C erwärmt. Die klare Lösung wird bis zur Trockne eingeeengt). Von diesem Gemisch wurden je 12 g pro Ansatz entnommen. Um Fehlerquellen zu

beseitigen, wurden alle Versuche gleichzeitig nebeneinander im gleichen Wasserbad bei 30-35°C durchgeführt (**Tab.2**). Die Kondensationszeit betrug 16 h. Die Lösungen wurden mit 0,2 ml 37 %-iger HCl versetzt.

Nummer	Wasser (%)	Methanol (%)	Ausbeute (in g) ¹
1	0	100	0,36
2	25	75	0,97
3	50	50	1,66
4	75	25	2,13
5	100	0	3,15

Tab 2: Lösungsmiteleinfluß bei der Kondensation von Formaldehyd mit Harnstoff

Diese Bedingungen wurden gewählt, um zu zeigen, wie die Reaktionsgeschwindigkeit unter gleichen Bedingungen mit steigendem Gehalt an Methanol abnimmt. Bei Zusatz von mehr 37 % iger HCl kann die Reaktionszeit wesentlich verringert und die Ausbeute erhöht werden.

Damit das Reaktionsgemisch mit seinen UV-inaktiven Komponenten untersucht werden kann, müssen die verschiedenen Verbindungen bei der chromatographischen Untersuchung sichtbar gemacht werden. Dazu chloriert man und besprüht mit Toluidin gelöst in Eisessig (**Abb.28a**).¹²⁵ Man sieht, daß, je mehr Wasser bei der Reaktion vorhanden ist, desto weniger Methyldiharnstoff entsteht. Während **a** hauptsächlich Methyldiharnstoff enthält, nimmt der Gehalt von Dimethyltriharnstoffgehalt bis **c** zu. Es ist erkennbar, daß

¹ Die Ausbeute wurde in Gramm bestimmt, da wegen unterschiedlicher Oligomergemische eine prozentuale Angabe nicht möglich ist.

bei allen Produkten Harnstoff mitgefällt wird. Erstaunlich ist jedoch, daß beim reinen Methylenharnstoff am wenigsten Harnstoff ausfällt. Bei Agra konnte kein Methylenharnstoff als Langzeitdünger festgestellt werden. Eine Übersicht über Sprühreagenzien wird von Stahl gegeben.¹²⁶

Um Methyloleurestoffe sichtbar zu machen, wurde nach einem von mir entwickelten Verfahren (nach Entwicklung der Dünnschichtchromatographie) durch Stickoxide nitriert. Die entstandene Nitroso-Verbindung wird nach Preussman et al. sichtbar gemacht (**Abb.28b**).¹²⁷ Hierdurch kann auch die Kondensation mit Methanol beobachtet werden, welche über einen längeren Zeitraum auch in basischem Methanol stattfindet.

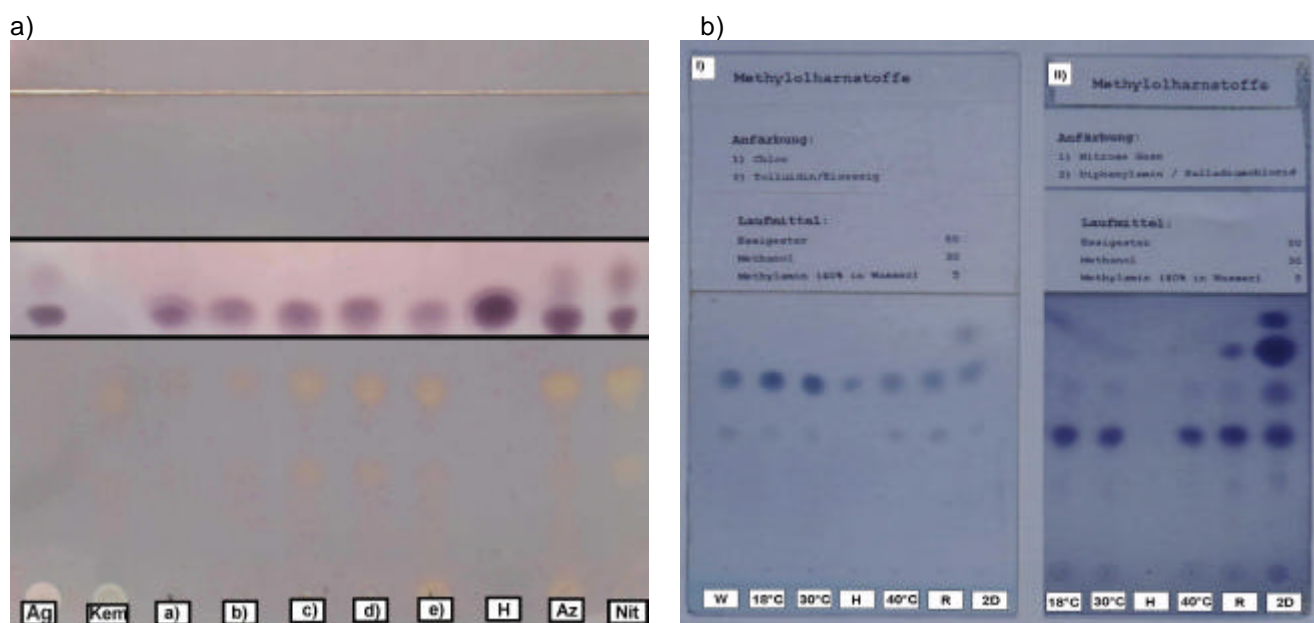


Abb.28a: Dünnschichtchromatographie von Methylenharnstoff [a) Wasser; b) Wasser / Methanol, 3/1; c) Wasser / Methanol, 1/1; d) Wasser / Methanol, 1/3; e) Methanol bei 35°C nach Darstellung der Methyloleurestoffe aus Paraformaldehyd (Die Auftragung beträgt 10 ml einer 2 %-igen Lösung)] im Vergleich zu im Handel käuflichen Produkten und Harnstoff (H) [Ag (Agra); Kem (Kemira); Az (Azolon) von Aglukon; Nit (Nitroform) von Aglukon (Die Auftragung beträgt 10 ml einer 5 %-igen Lösung)]; bei a, b und c ließ sich ein Teil des Produktes nicht in Lösung bringen; die Bedingung der Entwicklung der Platte entsprechen denen von 28bI; zwischen den Balken befindet sich der Harnstoffbereich, der 10 min. nach Entwicklung der Platte aufgenommen wurde; die restlichen Bereiche sind nach 1 Woche liegen in Alufolie aufgenommen worden, da erst dann die Methylenharnstoffe zu erkennen sind; die DC-Platte wurde direkt eingescannt

Abb.28b: Dünnschichtchromatographie von Methyloleurestoff hergestellt bei verschiedenen Temperaturen (Die Auftragung beträgt 5 ml einer 1 %-igen Lösung; [W = Darstellung in Wasser; H = Harnstoff; R = Rückfluß 10 min; 2D = 2 Tage bei 20°C / Alle anderen Methyloleurestoffe wurden in Methanol mit Paraformaldehyd gewonnen]); die DC-Platten wurden von einer Fotografie eingescannt

3.2.3 Synthese der Biuretderivate

Setzt man 1,3-Dimethylharnstoff (**77**) mit Chlorsulfonylisocyanat [CSI] (**78**) um, so gewinnt man nicht den 3,5-Dimethyltriuret. Es entstand hierbei 1,3-Dimethylbiuret (**79**). Nach der Reaktion der Isocyanatgruppe bringt das CSI eine weitere funktionelle Gruppe (Säurechlorid) ein, die jedoch nicht ganz so reaktiv ist wie die Isocyanatgruppe. Da intramolekulare Reaktionen begünstigt sind, wird angenommen, daß im Anschluß an die Anlagerung unter Bildung einer cyclischen Verbindung, HCl abgespalten wird, die bei der Hydrolyse **79** liefert. Es kann kein zweites Molekül CSI angreifen (**Abb.29**).

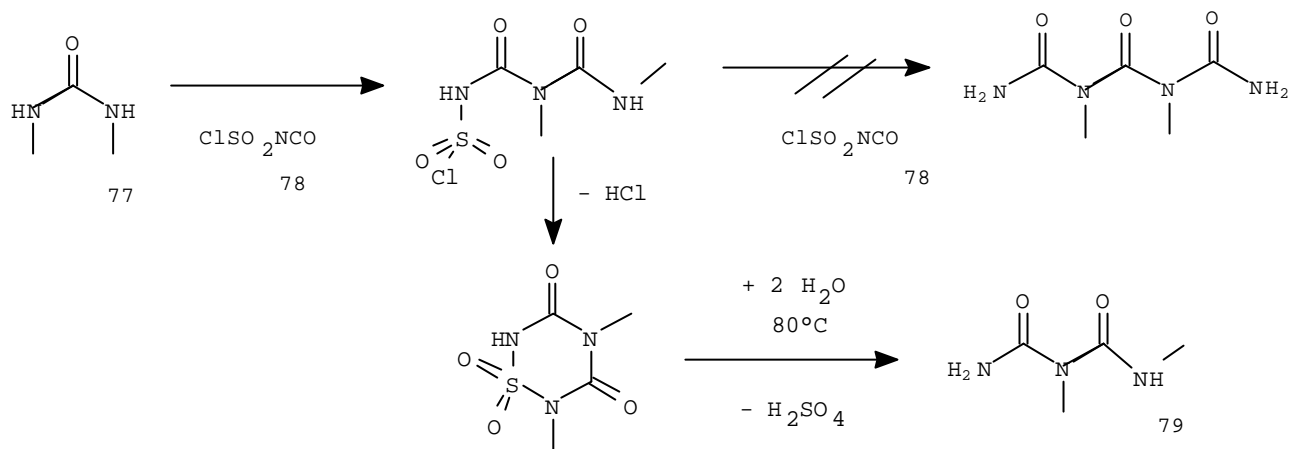


Abb.29: Darstellung von 1,3-Dimethylbiuret (**79**)

Unumgesetztes CSI wird bei der Aufarbeitung hydrolysiert. In der Literatur wurde die Synthese von 1,3-Dimethylbiuret (**79**) aus Methylbiuret und Dimethylsulfat beschrieben.¹²⁸

Mit dem CSI sind aus N,N-Dimethylharnstoff (**80**) und N,N-Diethylharnstoff (**81**) als weitere Biuretderivate 1,1-Dimethylbiuret (**82**) und 1,1-Diethylbiuret (**83**) synthetisiert worden (**Abb.30**).

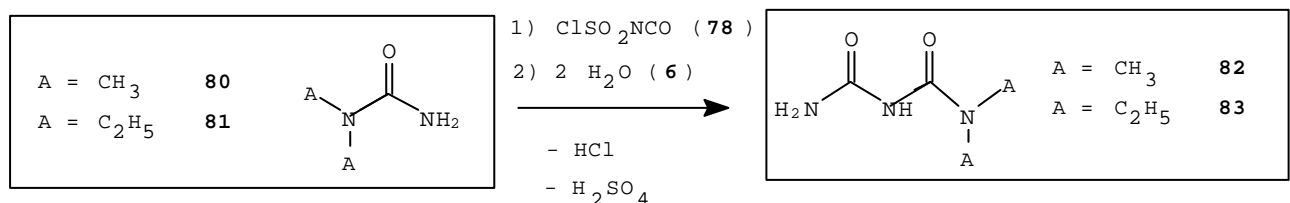


Abb.30: Darstellung von 1,1 Alkylbiuretderivaten aus Chlorsulfonylisocyanat (**79**) und Harnstoffderivaten

Die Umsetzung von Ethylendiamin (**44**) mit Methoxycarbonylisocyanat (**66**) lieferte Ethylen-diallophanat (**84**). Dieses sollte durch Aminolyse im Autoklaven Ethylendibiuret (**85**) liefern¹²⁹. Hierbei wurde jedoch nur in geringer Ausbeute ein verunreinigtes Produkt erhalten.

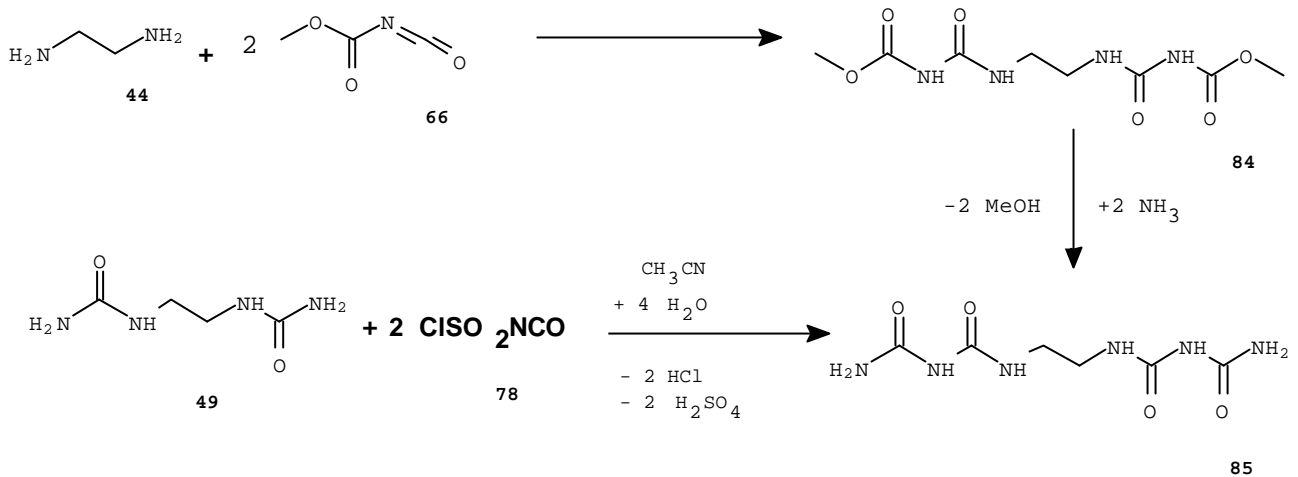


Abb.31: Darstellung von Ethylendibiuret

Ethylenediuret (**85**) konnte aus Ethylendiharnstoff (**49**) und CSI in 89%-iger Ausbeute leicht zugänglich gemacht werden (**Abb.31**).

Da Acetylverbindungen in der Natur eine große Rolle spielen, sollte geprüft werden, ob Acetylbiuret (**86**) pflanzenverträglich ist.

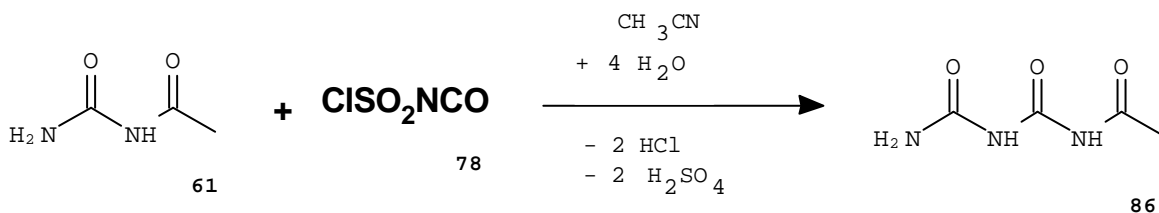


Abb.32: Darstellung von Acetylbiuret

Die Synthese von N-Acetylbiuret (**86**) gelang in einer Ausbeute von 42% aus Acetylharnstoff (**61**) und CSI (**78**) (**Abb.32**).

Ferner ist es gelungen, aus Biuret (**38**) und Essigsäureanhydrid (**60**) Diacetylbiuret (**87** oder **88**) in hohen Ausbeuten darzustellen (85%). Ob die Acetylierung am O-Atom oder am N-Atom

stattfind, konnte aufgrund der Ähnlichkeit der zu erwartenden Massenspektren, $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren mit den herkömmlichen Methoden nicht eindeutig geklärt werden (**Abb.33**).

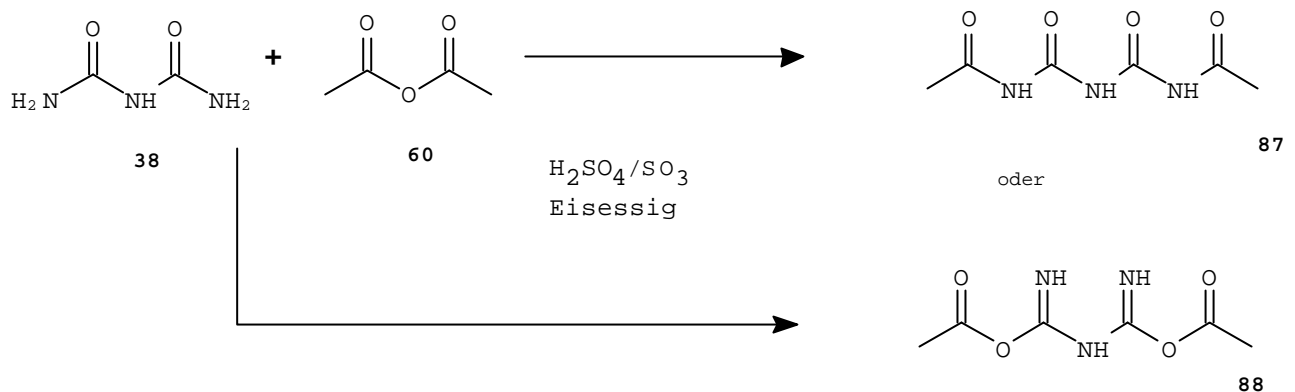


Abb.33: Darstellung von Diacetylbiuret (88)

Das IR-Spektrum lieferte, da die zwei Carbonylbanden wesentlich weiter auseinanderstanden als beim N-Acetylbiuret, den Hinweis, daß es sich um die O-Acetylierte Verbindung handelt. Durch die katalytische Menge Schwefelsäure könnte bei der Reaktion eine Keto-Enol-Tautomerie (**Abb.34**) erzeugt werden. Diese wird durch die zweite Carbonylfunktion durch Wasserstoffbrücken begünstigt. Erstaunlich war, daß das sonst so schwer zur Reaktion zu bringende Biuret schnell unter Wärmeentwicklung reagierte.

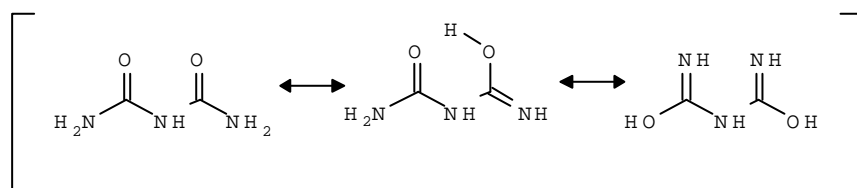


Abb.34: Mögliche Keto-Enol Tautomerie von Biuret

Einen eindeutigen Hinweis kann durch das $^{15}\text{N-NMR}$ erzielt werden, da im Imin der Stickstoff eine sp^2 -Hybridisierung besitzt, während der N-Acetylstickstoff einen größeren Teil einer sp^3 -Hybridisierung haben sollte. Durch die chemische Verschiebung sollte das Imin-N zwischen 250 und 300 ppm ein Signal liefern. Zur Aufklärung wurde daher eine vollständig ^{15}N -

markierte Verbindung synthetisiert (s.S. 44; **Abb.56**). Anhand der chemischen Verschiebung erkennt man, daß es sich um die N-Acetylierte Verbindung handeln muß. Das Signal kommt bei 130 ppm (Eine Diskussion befindet sich auf S.64; Das Spektrum ist in **Abb.84** dargestellt). Durch Röntgenstruktur erfolgte keine Aufklärung, da sich keine brauchbaren Kristalle züchten ließen.

Weitere Alkoxy-carbonylharnstoffderivate konnten durch Alkoxy-carbonylisocyanate synthetisiert werden (**Abb. 35**). Harnstoff (**11**) liefert bei Raumtemperatur mit Methoxycarbonylisocyanat (**66**) Methoxycarbonylbiuret (**89**) und mit Ethoxycarbonylisocyanat (**67**) Ethoxycarbonylbiuret (**90**).

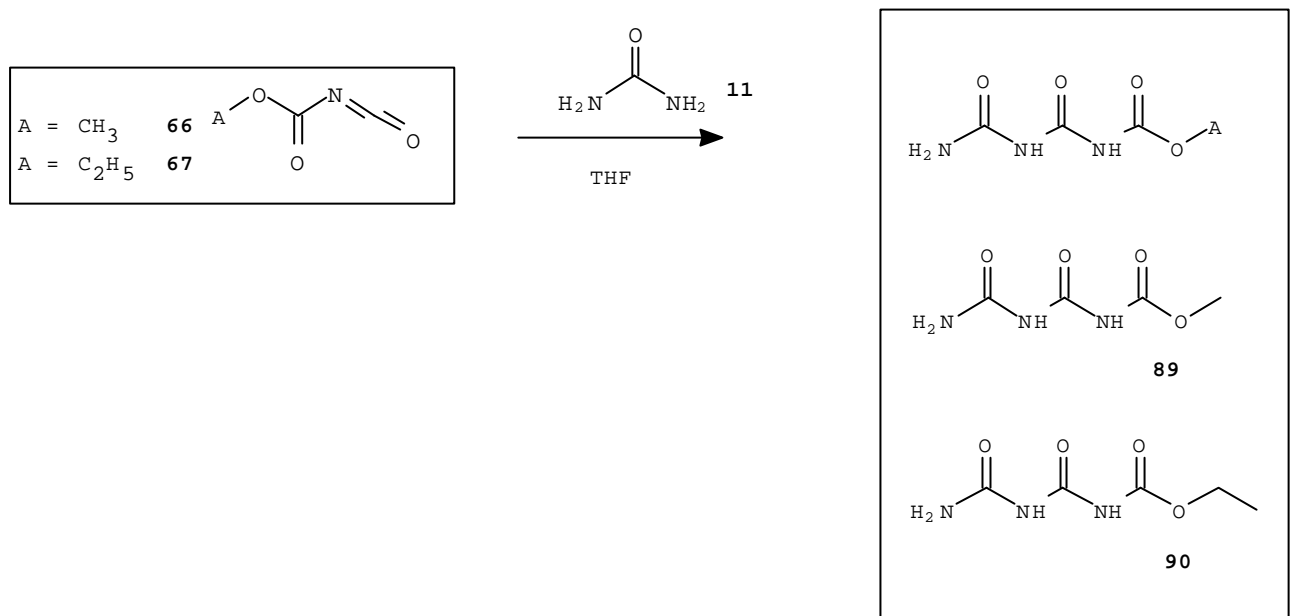


Abb.35: Darstellung von Methoxy- (**89**) und Ethoxycarbonylbiuret (**90**)

Nach einigen vergeblichen Versuchen, weitere alkylierte Biuretderivate herzustellen, und zwar thermisch mit Methylharnstoff, thermisch mit 1,3-Dimethylharnstoff und durch mehrere Versuche mit 1,3-Dimethylcarbonylchlorid, ist eine Möglichkeit gefunden worden, weitere nicht synthetisierte Biuretderivate über die Nitroverbindungen zu synthetisieren. Nitrobiuret (**91**)¹³⁰ ist schwerlöslich. Bei seiner Hydrolyse mit heißem Wasser wird Harnstoff, Kohlendioxid (**10**) und Lachgas (**92**) freigesetzt.¹³¹ Da keine Bildung von Biuret feststellbar ist, wurde es in das

Untersuchungsprogramm aufgenommen, zumal es auch als Zwischenprodukt zur Herstellung substituierter Biurete synthetisiert wurde (**Abb.36**).

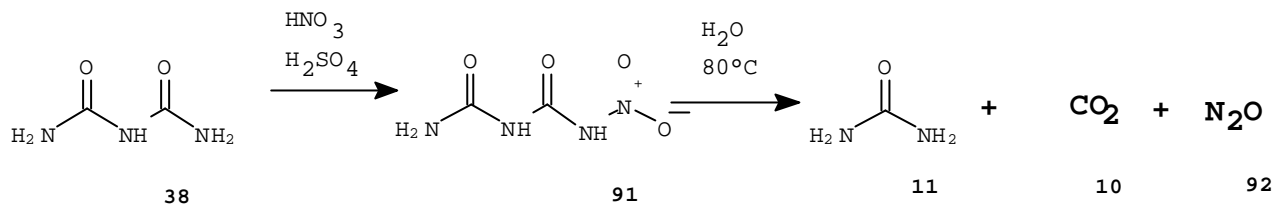


Abb.36: Darstellung von Nitrobiuret und Reaktion mit Wasser

Methylbiuret (**96**) wurde auf diese Weise in 12% iger Ausbeute in einer wässrigen Lösung von Methylamin (**93**) gewonnen.¹³² Da Ethanol mit Nitrobiuret nicht reagiert, wurde die Reaktion mit einer ethanolischen Methylaminlösung durchgeführt. Diese brachte eine Ausbeutesteigerung bis auf 78%. Die geringe Ausbeute laut Literatur kann durch die Hydrolyse als Nebenreaktion erklärt werden. Ethylbiuret (**97**) wurde mit Ethylamin (**94**) und Propylbiuret (**98**) durch Propylamin (**95**) auf diese Weise gewonnen (**Abb.37**).

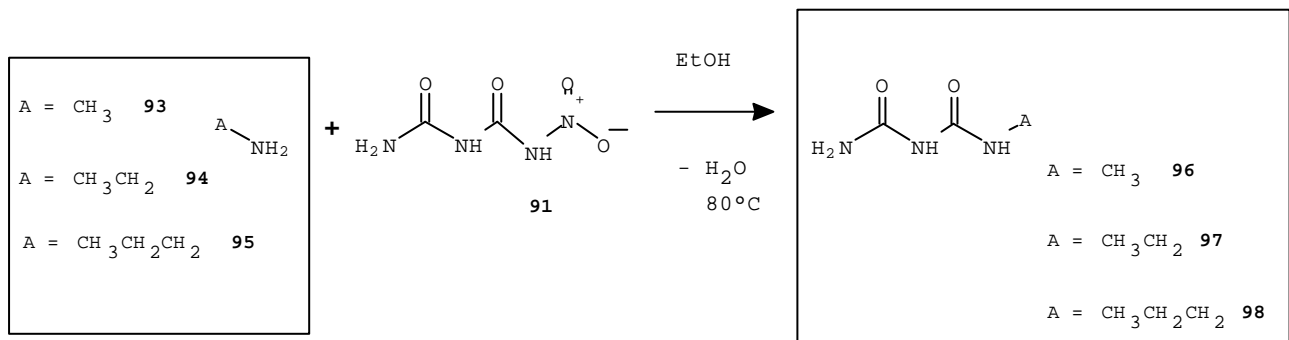


Abb.37: Darstellung von Alkylbiureterderivaten

Wird Propylamin (**95**) im Überschuß zugegeben, so scheint sich ein weiteres Amin als „Kristallamin“ anzulagern (**101**). Beim Lösen und Überschichten mit Aceton entstehen (nach längerem stehenlassen) Kristalle, bei denen aufgrund der ^1H und ^{13}C Kernresonanzspektren vermutet wurde, daß sich ähnlich dem Chloral (**99**) mit Wasser (**Abb.38**) ein Halbacetal (**100**) ausbildet (**102/Abb.39**). Die Verbindung ist in DMSO bei Raumtemperatur stabil. Wird sie auf 120°C im Vakuum erhitzt, bildet sie 1-Propylbiuret (**Abb.40**).

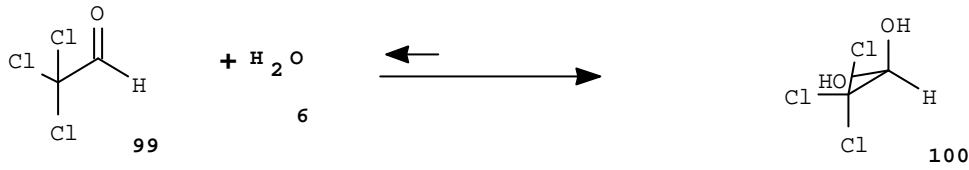


Abb.38: Chloral (99) liegt überwiegend in der Halbactalform (100) vor

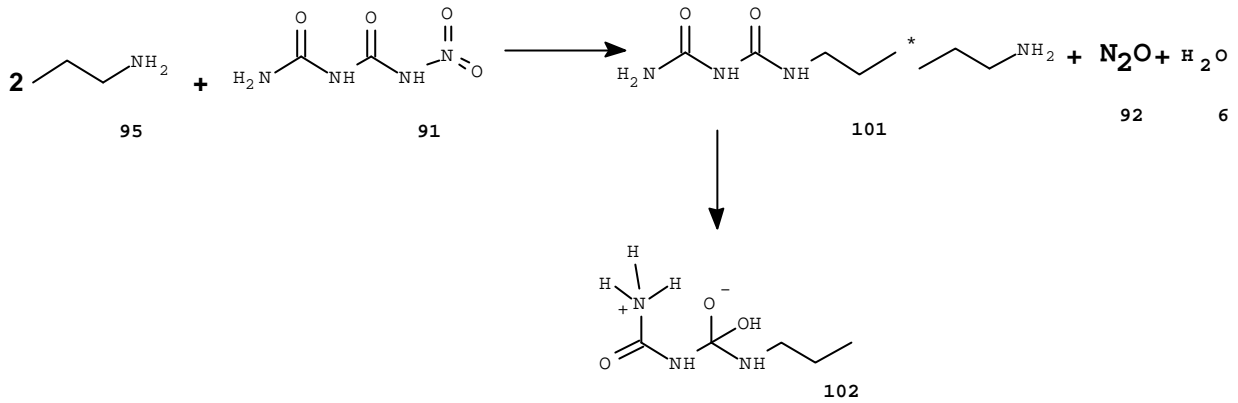


Abb.39: Vermutete Darstellung der Halbactalverbindung von Propylbiuret (101)

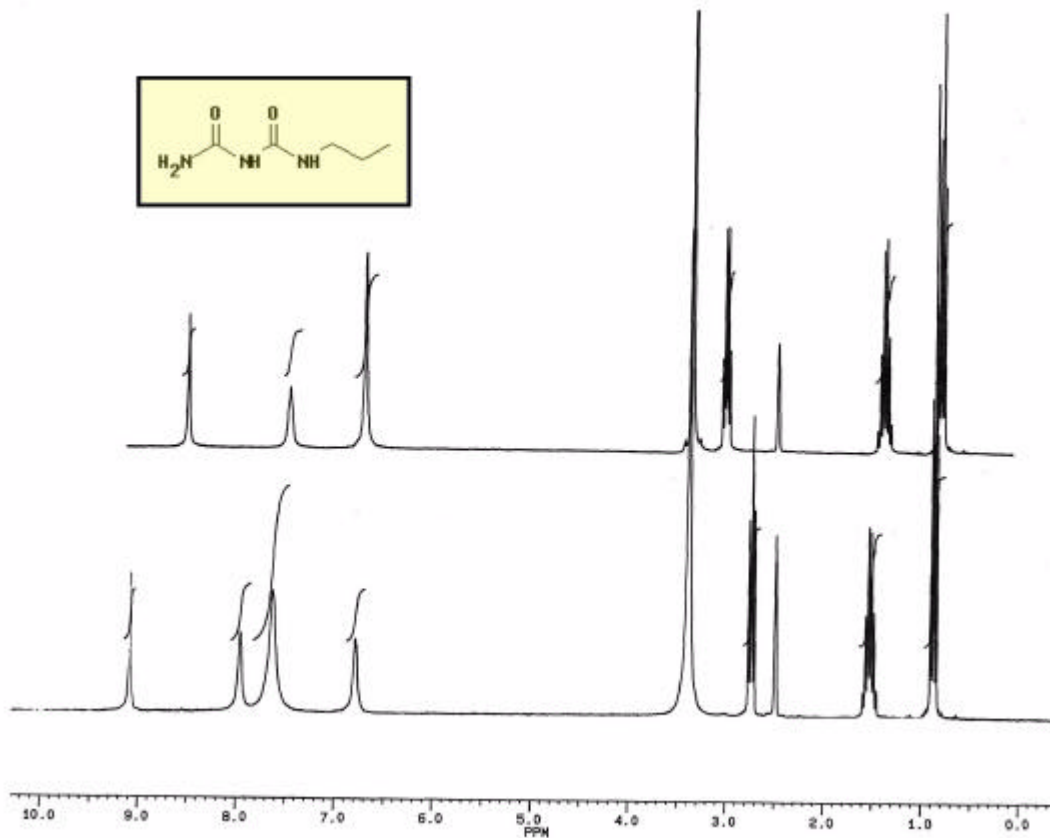


Abb.40: a) oben; 1H -NMR-Spektrum von 1-Propylbiuret (98) nach Erwärmen von a) auf $120^\circ C$
 b) unten; 1H -NMR-Spektrum des vermuteten Halbactals von 1-Propylbiuret (101)

Weitere Untersuchungen durch Massenspektroskopie und CHN-Analyse ließen darauf schließen, daß es sich bei diesem Zwischenprodukt um das Salz von Nitrobiuret mit Propylamin (**103**) handelt (**Abb. 41**)

Dieses Zwischenprodukt bildet beim Erwärmen unter Abspaltung von Lachgas und Wasser Propylbiuret.

Will man Biuretstrukturen in Substanzen einführen, so kann mit Triethylamin der Nitrobiuret durch Bildung des Salzes aktiviert werden, um ihn mit entsprechenden Aminen umzusetzen.

Weitere Versuche, Biuretstrukturen herzustellen, wurden nicht unternommen, da sich alle Biuretderivate in pflanzenbaulichen Versuchen als phytotoxisch erwiesen.

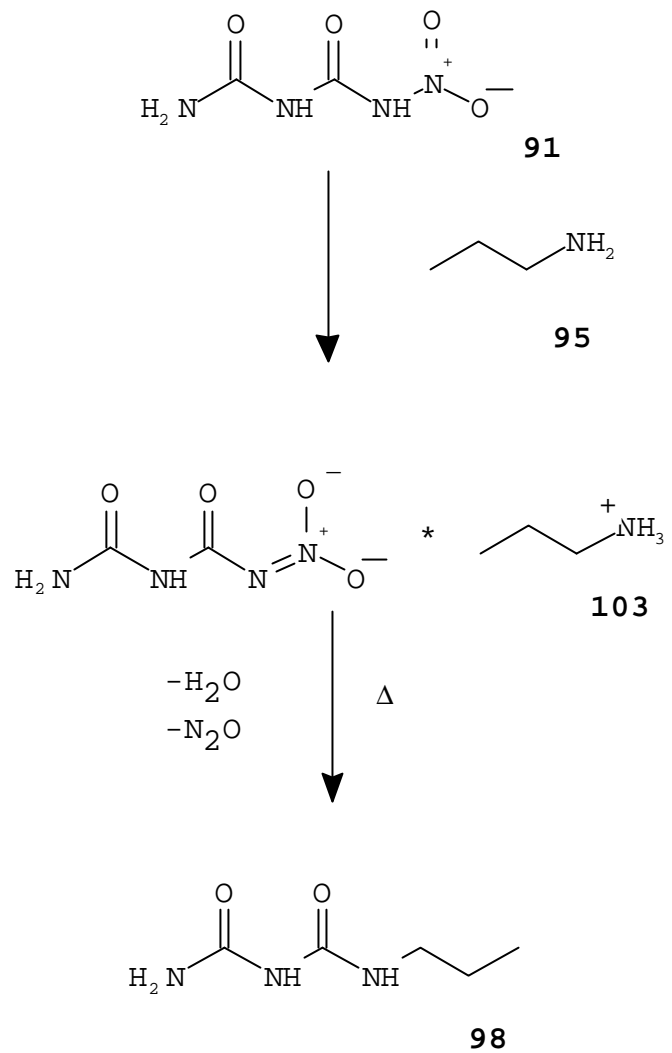


Abb.41: Reaktionsfolge bei der Umsetzung von Propylamin mit Nitrobiuret

3.2.4 Synthese der Triuretderivate und weiterer Carbonylharnstoffe

Versuche mit Säurechloriden führten zu Produkten, die entweder in geringer Ausbeute gewonnen wurden oder Produktgemische bilden.

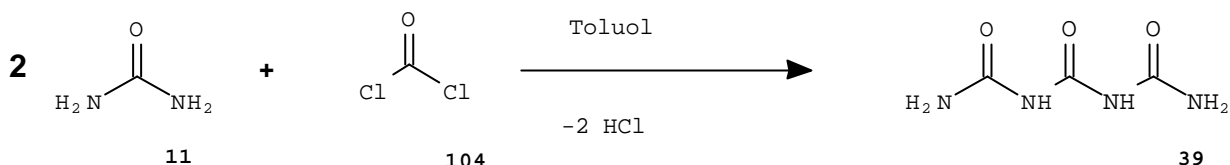


Abb.42: Darstellung von Triuret aus Harnstoff (11) und Phosgen (104)

So wurde reiner Triuret (39) aus Harnstoff (11) und Phosgen (104) nur in 30 %-iger Ausbeute gewonnen (Abb.42). Aufgrund der geringen Ausbeute wurde nach anderen Synthesewegen gesucht. Mit Carbamoylchlorid (105)¹³³, das bei 400°C aus Phosgen (104) und Ammoniak (3) gewonnen wird, konnten nur Produktgemische isoliert werden. Carbamoylchlorid spaltet bei Raumtemperatur langsam HCl ab und bildet Allophansäurechlorid (106)¹³⁴ (Abb.43). Dieses Gemisch lässt sich schlecht voneinander trennen.

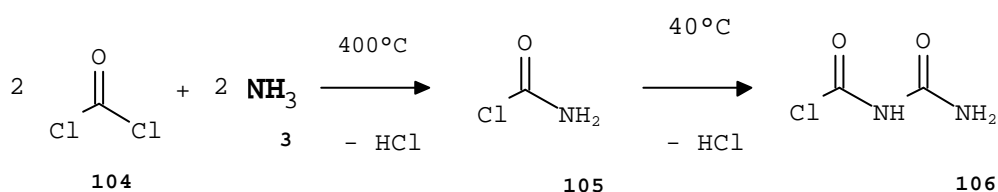


Abb.43: Darstellung von Carbamoylchlorid (105) und Allophansäurechlorid (106)

Bei anschließenden Reaktionen mit Amiden werden Temperaturen größer 100°C benötigt. Dadurch bilden sich unter Abspaltung von HCl Produktgemische, die auch Cyanursäure enthalten. Diese Gemische lassen sich schlecht voneinander trennen.

Das Carbamoylchlorid dient bei Umsetzung unter HCl-Abspaltung als Isocyanursäurelieferant. Dieses Verhalten kann durch ein temperaturabhängiges Massenspektrogramm dargestellt werden (Abb.44). Die Cyanursäure wird wahrscheinlich bei der Reaktion von Allophansäurechlorid mit Isocyanursäure und anschließender intramolekularer HCl-Abspaltung gebildet.

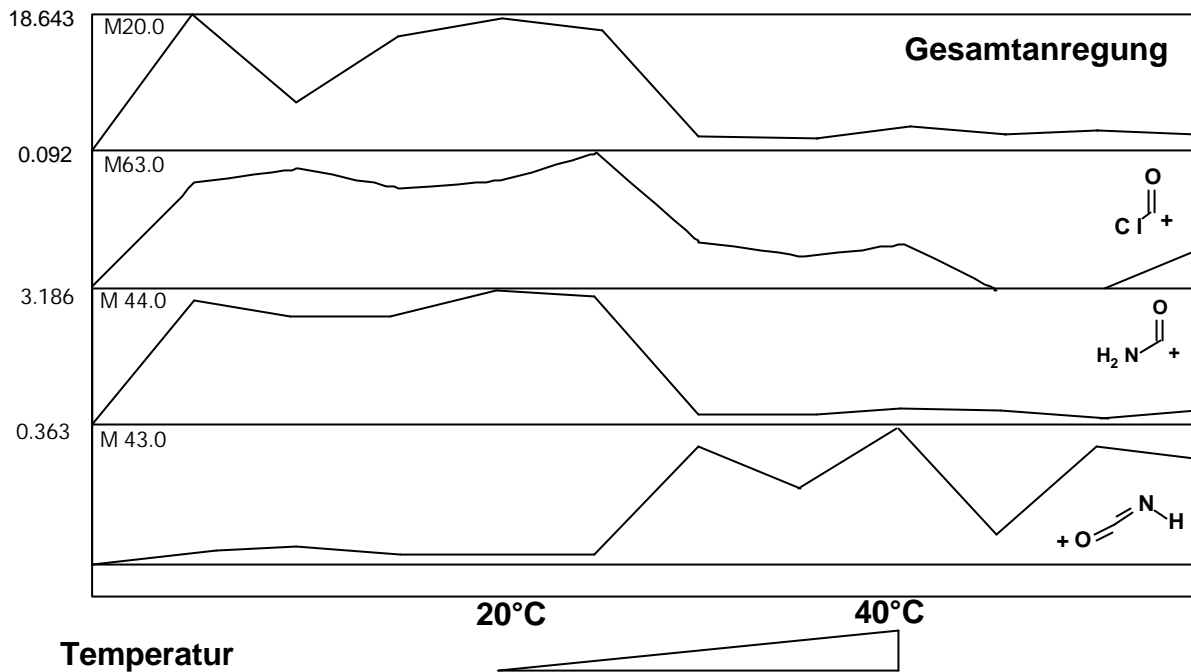


Abb.44: Temperaturabhängige Detektion der Massenspektrometrie von Carbamoylchlorid

Der Molpeak des Carbamoylpeaks kann nicht detektiert werden. Bei kleineren Temperaturen als 25°C werden Bruchstücke des Moleküls, die unter α -Spaltung entstehen, detektiert. Wird die Temperatur erhöht, kann fast nur noch Isocyanursäure detektiert werden. Da Reaktionen mit Carbamoylchlorid zu Produktgemischen führen, wurde diese Substanz nicht für gezielte Synthesen in Betracht gezogen.

Zur Darstellung weiterer Carbonylharnstoffe wurden reaktive Isocyanate herangezogen. Zunächst ist das Carbonyldiisocyanat (**108**) aus Trichlorisocyanursäure (**107**) durch thermische Zersetzung unter Abspaltung von Chlor (**109**) synthetisiert worden (**Abb.45**).¹³⁵

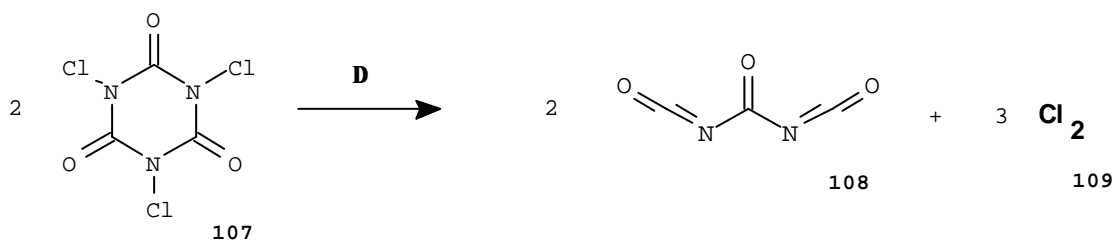


Abb.45: Darstellung von Carbonyldiisocyanat aus Trichlorisocyanursäure durch thermische Zersetzung

Das Problem lag darin, den auftretenden Trichlorstickstoff (explosiv) zu vermeiden. Da Trichlorstickstoff thermisch instabil ist, wurde die Verweilzeit im Reaktor erhöht. Der Trichlorstickstoff wurde direkt nach Entstehen wieder zersetzt. Da die Konzentration an Trichlorstickstoff äußerst gering ist, kann kein explosives Gemisch entstehen. Um ganz sicher zu gehen, daß praktisch kein Trichlorstickstoff übrigblieb, wurde anschließend beim Durchleiten durch ein Quarzglas mit UV-Licht bestrahlt.¹³⁶ Der Nachweis erfolgte mittels IR-Spektroskopie. Durch gezieltes Versetzen mit NCl_3 konnte eine Nachweisgrenze von 2 % ermittelt werden.

Man kann das Carbonyldiisocyanat auch durch Umsetzung von Trichlorisocyanursäure mit Phosgen gewinnen.¹³⁷ Aufgrund stark elektronenziehender Kräfte beim Carbonyldiisocyanat sind folgende polare Grenzstrukturen denkbar (**Abb.46**).

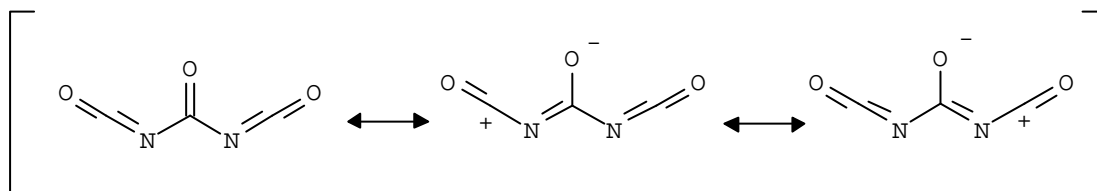


Abb.46: Grenzstrukturen vom Carbonyldiisocyanat

Durch diese Betrachtung wird die Reaktivität gegenüber Verbindungen mit aktivierten Wasserstoffatomen deutlich.

Sehr schnelle Reaktionen finden mit Alkoholen, Aminen und Carbonsäuren statt. Bei den Aminen sollten hauptsächlich monosubstituierte Cyanursäureprodukte entstehen. Dieses Verhalten zeigt Anilin jedoch nicht. Das Carbonyldiisocyanat kann in Diels-Alder-Reaktionen mit Aldehyden, Ketonen, Azomethinen, Isocyanaten, Dicyanamid und Carbodiimiden reagieren. Diese Reaktionen wurden von B. Akteries und J. C. Jochims untersucht.¹³⁸ Auch die Umsetzung mit Amiden und Carbonsäuren wurden von ihnen untersucht.¹³⁹ Als Lösungsmittel eignen sich Ether (z.B. abs. Tetrahydrofuran).

Außer der Heftigkeit der Reaktion gab es keine Probleme bei der Synthese von Triuret (**39**) aus Carbonyldiisocyanat mit Ammoniak (**3**) in THF¹⁴⁰. Auch Pentauret (**110**) konnte durch Umsetzung mit Harnstoff (**11**) in N-Methylpyrolidon problemlos hergestellt werden (**Abb.47**).

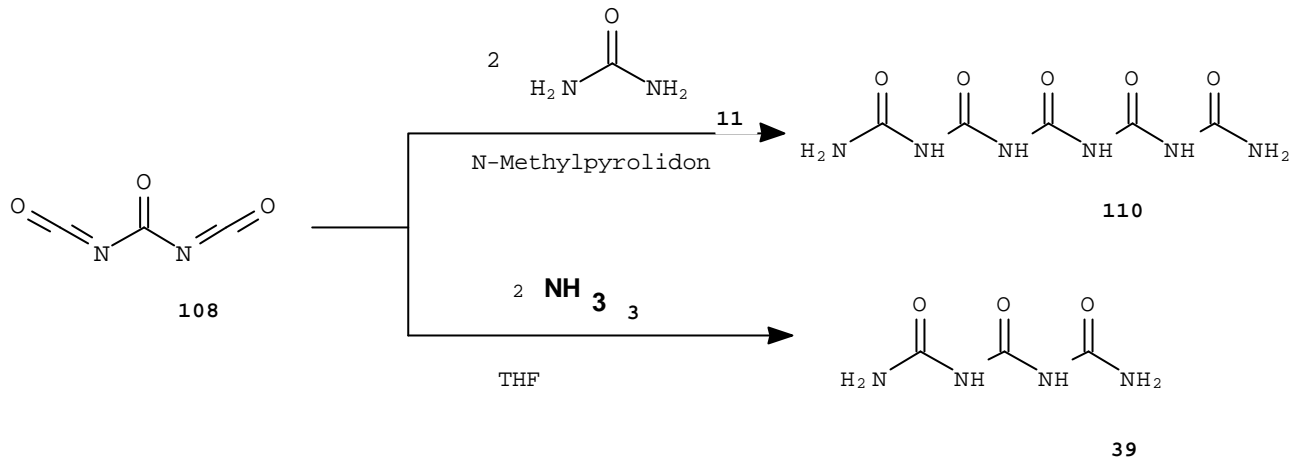


Abb.47: Darstellung von Triuret und Pentauret aus Carbonyldiisocyanat

Setzt man Alkohole im Verhältnis 1:1 mit Carbonyldiisocyanat um, so bleibt bei -10°C die Reaktion auf der Stufe des Monosubstitutionsproduktes zunächst stehen.¹⁴¹ Dieses Verhalten wurde ausgenutzt, um endständige Alkoxy-carbonylderivate zu erhalten.

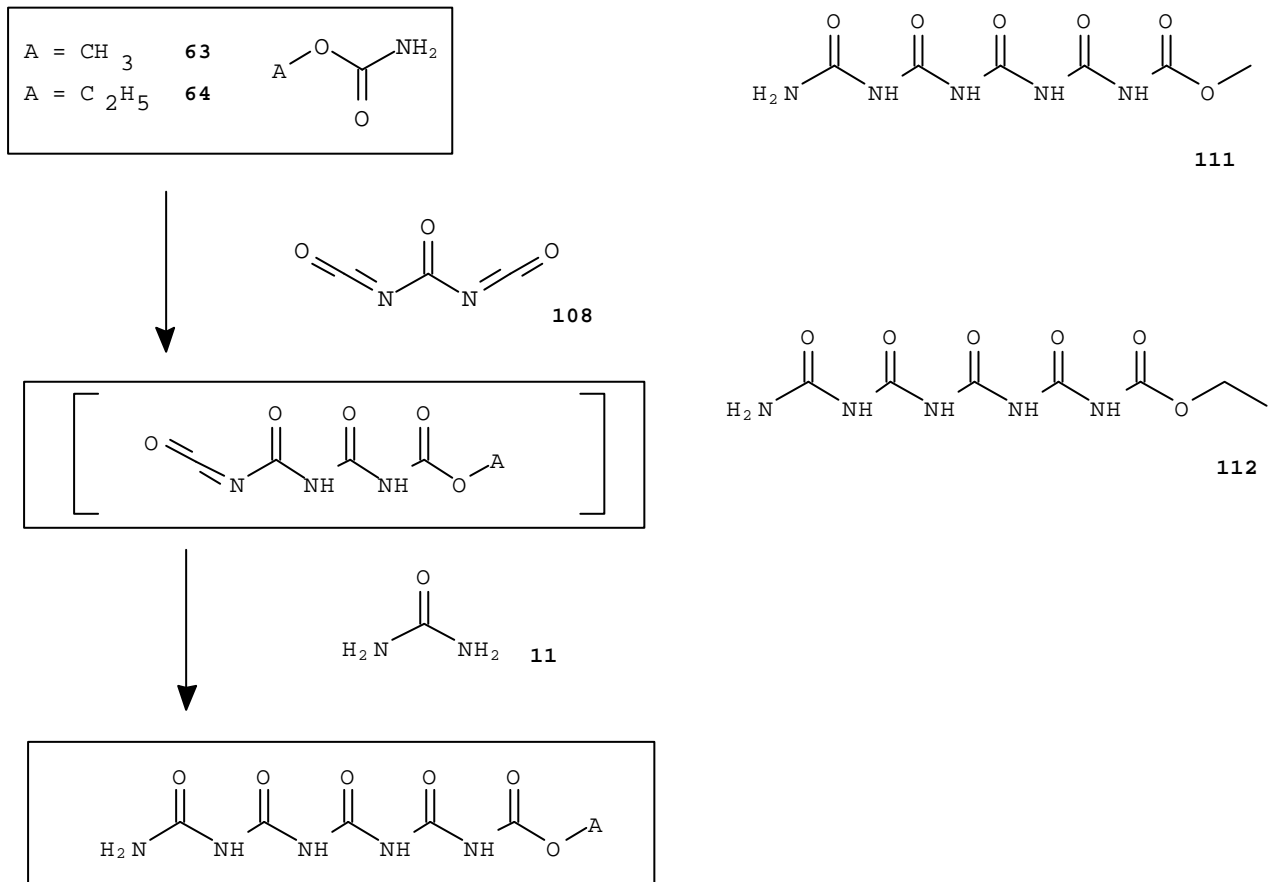


Abb.48: Synthese von Methoxycarbonyltetrauret und Ethoxycarbonyltetrauret

So konnten von mir Methoxycarbonyltetrauret (**111**) und Ethoxycarbonyltetrauret (**112**) nur durch Umsetzen von den entsprechenden Carbamaten und anschließender Addition von Harnstoff synthetisiert werden (**Abb.48**).

Tetrauret und Hexauret konnten durch Carbonyldiisocyanat (**108**) nicht in reiner Form dargestellt werden.

Harnstoff (**11**) liefert bei Raumtemperatur mit Methoxycarbonylisocyanat (**66**) Methoxycarbonylbiuret (**102**) und mit Ethoxycarbonylisocyanat (**67**) Ethoxycarbonylbiuret (**103**) [**Abb.35 S.32**]. Biuret ist reaktionsträger als Harnstoff (**11**). Er liefert jedoch bei 60°C quantitativ Methoxycarbonyltriuret (**113**) und Ethoxycarbonyltriuret (**114**) [**Abb.49**].

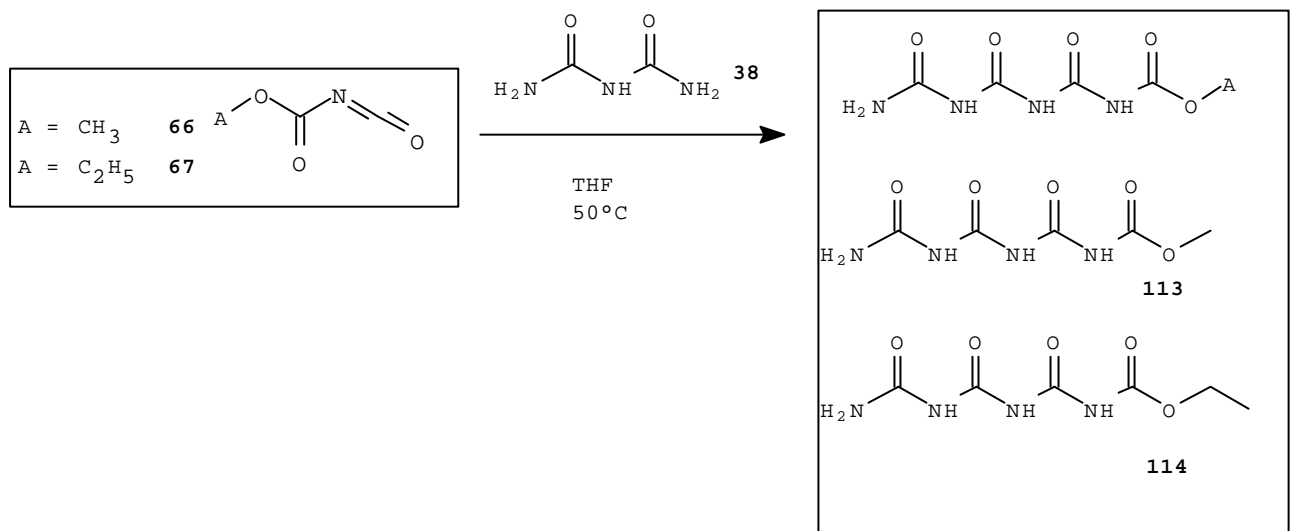


Abb.49: Synthese von Alkoxy carbonyl triureten

Für weitere Derivate wurde das zwar teure, aber sauberere Produkte liefernde, Chlorsulfonylisocyanat verwendet. Saubere Produkte erhält man, weil die Chlorsulfonyl-Gruppe wie eine Schutzgruppe wirkt. Hierdurch konnten Triuret (**39**), Tetrauret (**115**), Pentauret (**110**), 3-Methoxytriuret (**116**), Hexauret (**117**), 3-Methyltriuret (**119**), 3-Ethyltriuret (**120**) und 1,1-Dimethyltriuret (**118**) als reine Substanz isoliert werden (**Abb.50**).

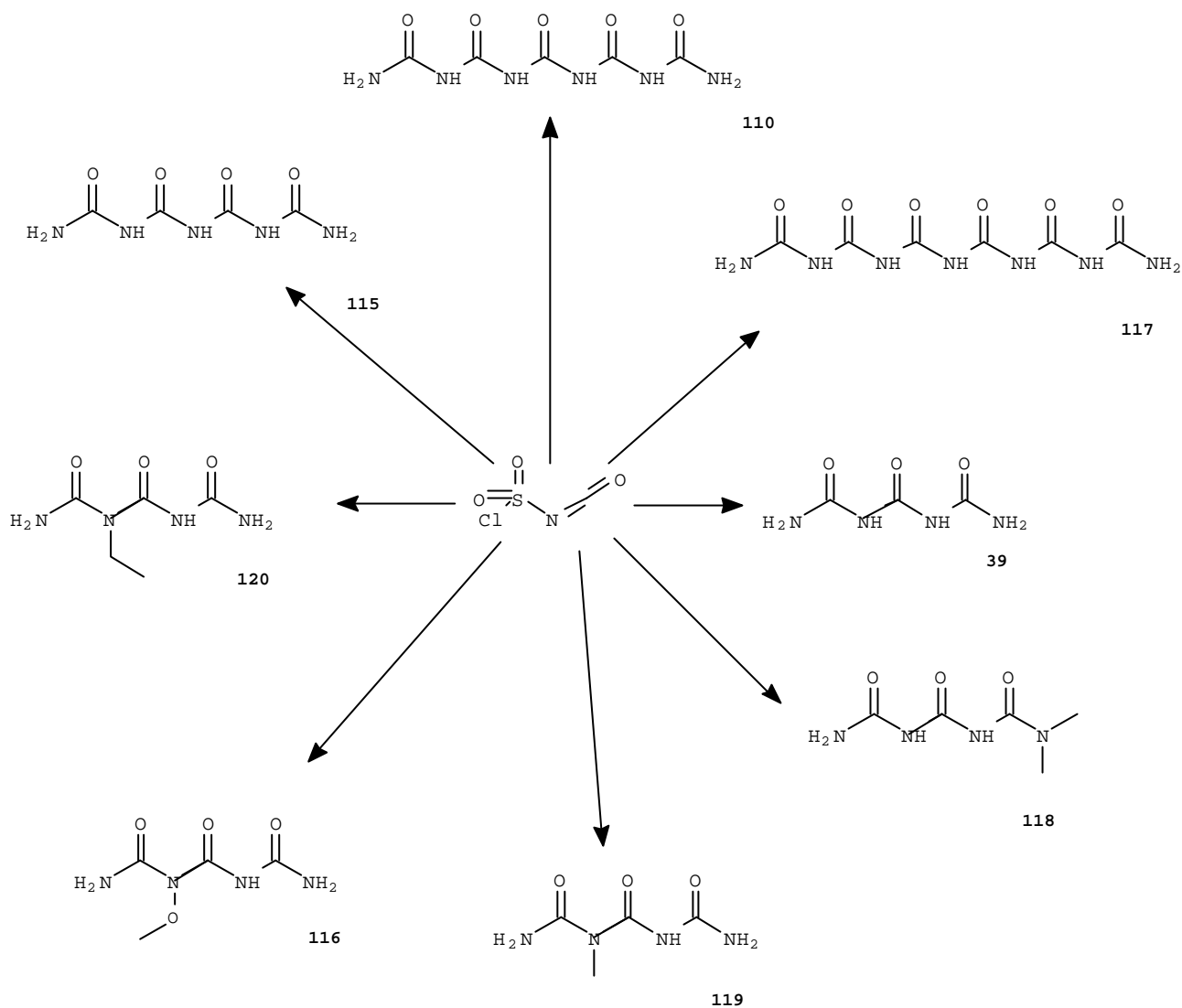


Abb.50: Dargestellte Carbonylharnstoffe mit Chlorsulfonylisocyanat

Um festzustellen ob Dichlorphosphorylisocyanat (**122**) eine ähnliche Reaktivität wie das Chlorsulfonylisocyanat (**78**) besitzt und als Ersatz fungieren kann, sollte es untersucht werden.

Man gewinnt Dichlorphosphorylisocyanat (**122**) aus Phosphorpentachlorid (**121**) und einem Carbamat.¹⁴² In der Literatur wurde nur die Umsetzung von **122** mit Aminen beschrieben. Dichlorphosphorylisocyanat (**122**) wurde in dieser Arbeit auch mit Harnstoff (Amid) in 62 %-iger Ausbeute zum Triuret (**49**) umgesetzt (**Abb.51a**).

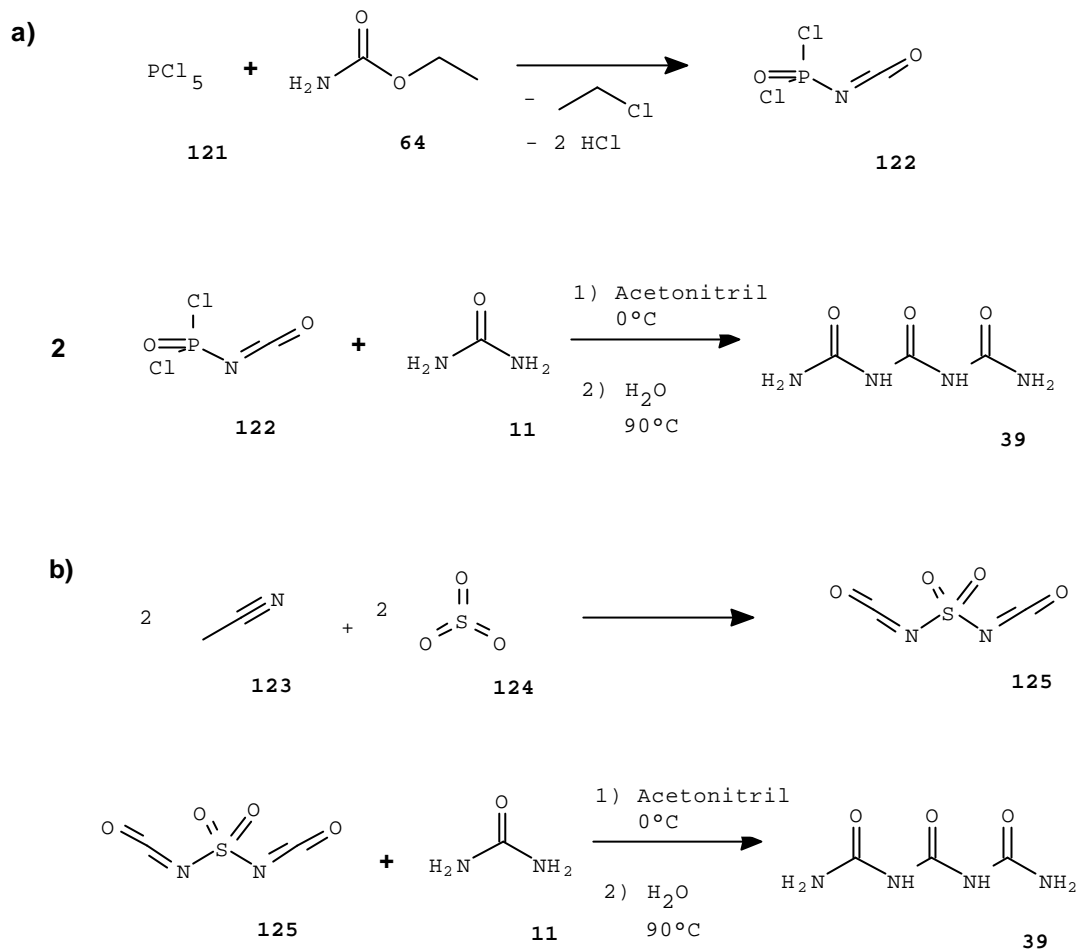


Abb.51a: Synthese von Dichlorphosphorylisocyanat und Umsetzung mit Harnstoff zum Triuret

Abb.51b: Synthese von Sulfonyldiisocyanat und Umsetzung mit Harnstoff zum Triuret

Auch mit Sulfonyldiisocyanat (**125**), daß aus Bromcyan (**123**) und Schwefeltrioxyd (**124**) unter Schwefeldioxydabgabe gewonnen wird, kann Triuret (**39**) in 80 %-iger Ausbeute erhalten werden (**Abb.51b**). Da man zeitweise ein Polymer bekommt, das über Sulfonylgruppen verknüpft ist, wird das Sulfonyldiisocyanat in einem 15 %-igem Überschuß zugegeben.

3.2.5 Synthese sonstiger Harnstoffderivate

Setzt man Carbonyldiisocyanat (**108**) mit Wasser (**6**) um, so erhält man Carbamidsäureanhydrid (**127**)¹⁴³ [Abb.52]. Dieses wird von Wasser bei RT nicht spontan hydrolysiert. Es löst sich schwer im Wasser und ist daher in dieser Arbeit untersucht worden.

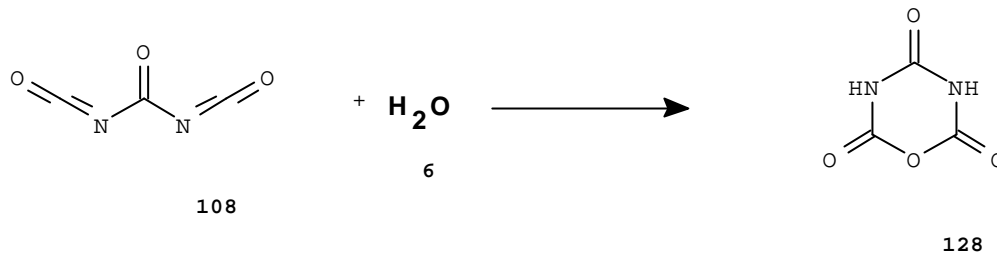


Abb.52: Synthese von Carbamidsäureanhydrid

Mit Chlorsulfonylisocyanat (**78**) wurden Ureide zugänglich gemacht. Erstmals konnte das Malonsäurediureid (**130**) synthetisiert werden. Die Ringbildung zum Barbiturat wurde durch die milden Bedingungen, bei denen das Chlorsulfonylisocyanat mit dem Malonsäurediamid (**129**) reagiert, verhindert. Auch Bernsteinsäurediureid (**132**) ist aus Bernsteinsäurediamid (**131**) auf diesem Weg gut zu synthetisieren (**Abb.53**).

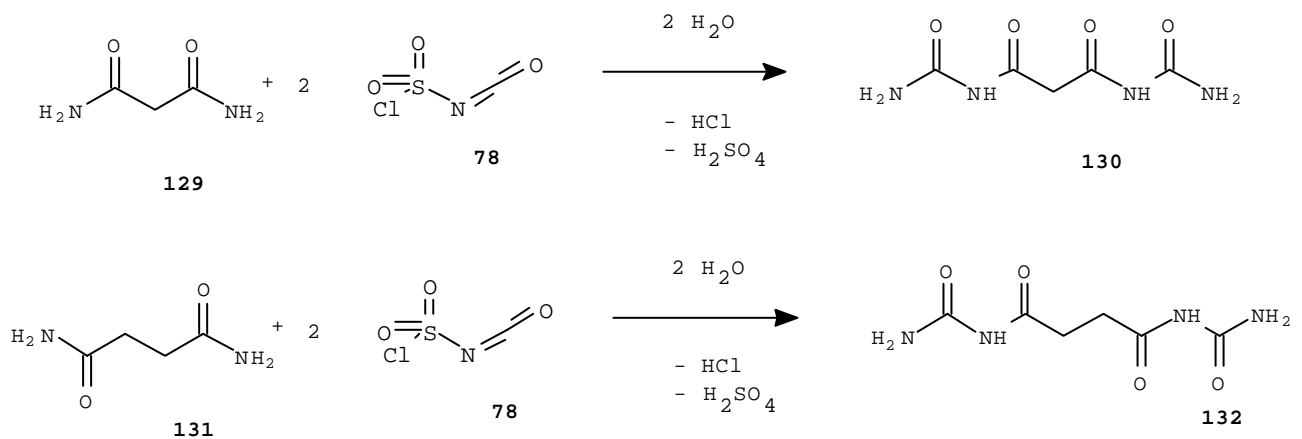


Abb.53: Synthesen von Ureiden

Wird das Zwischenprodukt bei 0°C mit Kaliumcarbonat-Lösung hydrolysiert, kann in hohen Ausbeuten das Kaliumsalz der Sulfonamidsäure gewonnen werden (**Abb. 54**). Diese Kaliumsalze sind wie Kaliumchlorat schwerlöslich in Wasser.

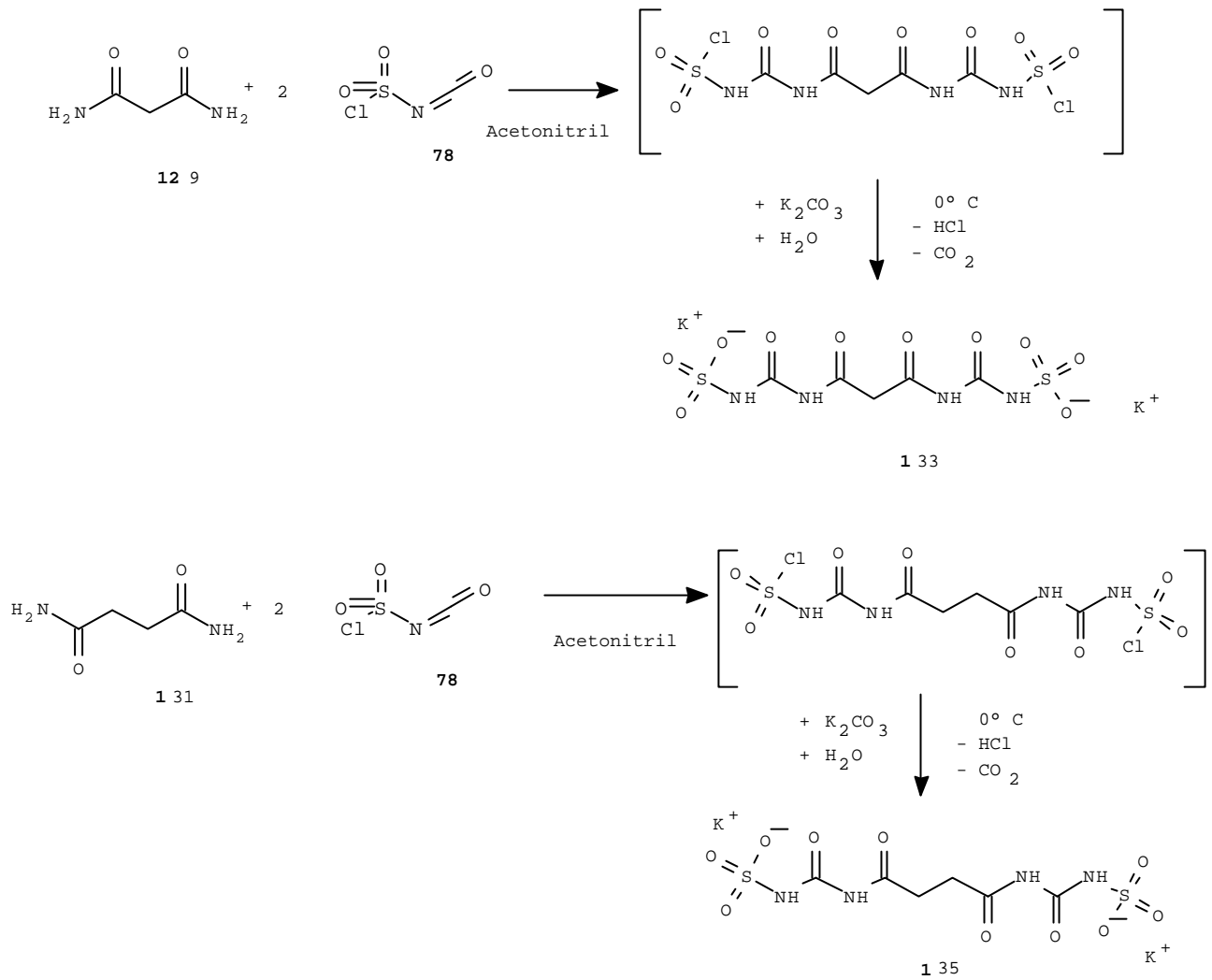


Abb.54: Darstellung der Kaliumsalze der Sulfonamidsäuren von Malonsäurediureid (133) und Bernsteinsäurediureid (135)

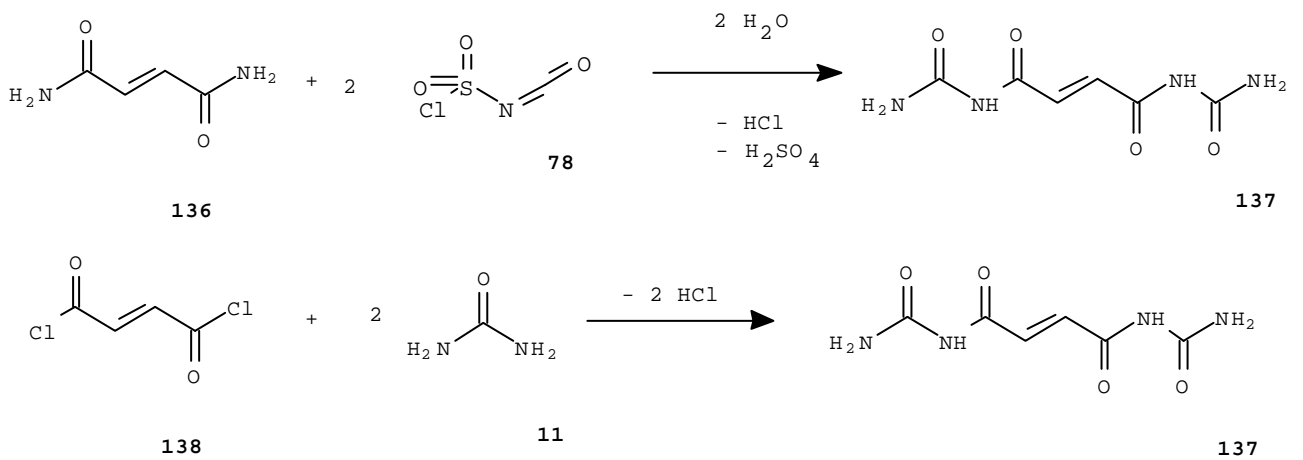


Abb.55: Synthesen von Fumarsäurediureid (137)

Um zu prüfen, welche Auswirkungen ungesättigte Aliphaten auf die Pflanzenverträglichkeit haben, wurde ferner Fumarsäurediureid (**137**) aus Fumarsäurediamid (**136**) synthetisiert. Das Fumarsäurediureid kann auch nach Jerzmanowska-Sienkiewiczova mit Fumarsäuredichlorid (**138**) und Harnstoff gewonnen werden (**Abb.55**)¹⁴⁴. Das Fumarsäurediureid verändert sich im festen Zustand und bildet ein vollständig unlösliches Produkt. Vermutlich findet Polymerisation statt.

Aus Glyoxal (**139**) und Harnstoff (**11**) läßt sich der schwer lösliche Acetylendiharnstoff (**140**) nach Parekh¹⁴⁵ durch saure Kondensation gewinnen (**Abb.56**).

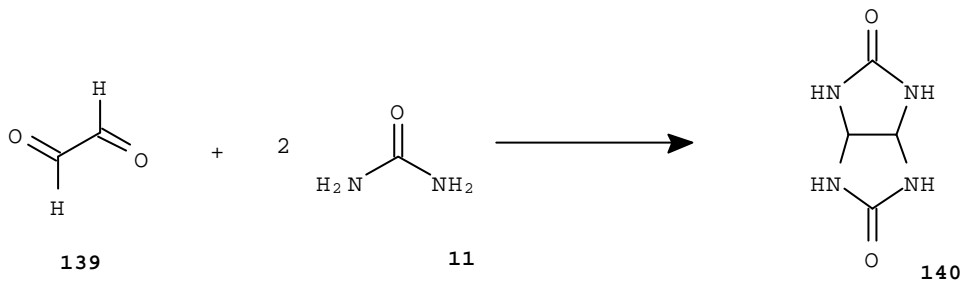


Abb.56: Synthese von Acetylendiharnstoff (140)

3.2.6 Synthese von ^{15}N und ^{13}C markierte Verbindungen

Nach der Herstellung des $^{15}\text{N},^{15}\text{N}'$ -Diacetylbiurets gab es Zweifel betreffs der Struktur. Die Acetylierung könnte sowohl am Sauerstoff- als auch am Stickstoffatom stattgefunden haben. Zur Strukturaufklärung wurde zunächst Biuret (**143**) aus $^{15}\text{N},^{15}\text{N}'$ -Harnstoff mit Chlor vollständig markiert synthetisiert. Danach wurde mit Essigsäureanhydrid (**60**) und katalytischen Mengen Oleum (mit 65% SO_3) die Acetylierung zum Diacetylbiuret (**144**) durchgeführt.

Da wasserfreies Biuret keine Kristalle liefert, jedoch das Biurethydrat nach Röntgenstruktur zwei unterschiedliche Amid-Endgruppen hat, sollten über die ^{15}N -Feststoffspektroskopie Informationen über die wasserfreie Struktur von Biuret gewonnen werden. Röntgenstrukturuntersuchungen konnten von Biuret nur als Hydrat¹⁴⁶ bzw. Salz (Cadmium¹⁴⁷, Zinkchlorid¹⁴⁸, Kupfer(II)chlorid¹⁴⁹) gemacht werden. Da die Struktur vom Triuret bekannt ist, wurde auch er vollständig ^{15}N markiert hergestellt, um die Spektren mit dem wasserfreien Biuret zu vergleichen. Triuret (**142**) wurde aus Phosgen und $^{15}\text{N},^{15}\text{N}'$ -Harnstoff hergestellt (**Abb.57**).

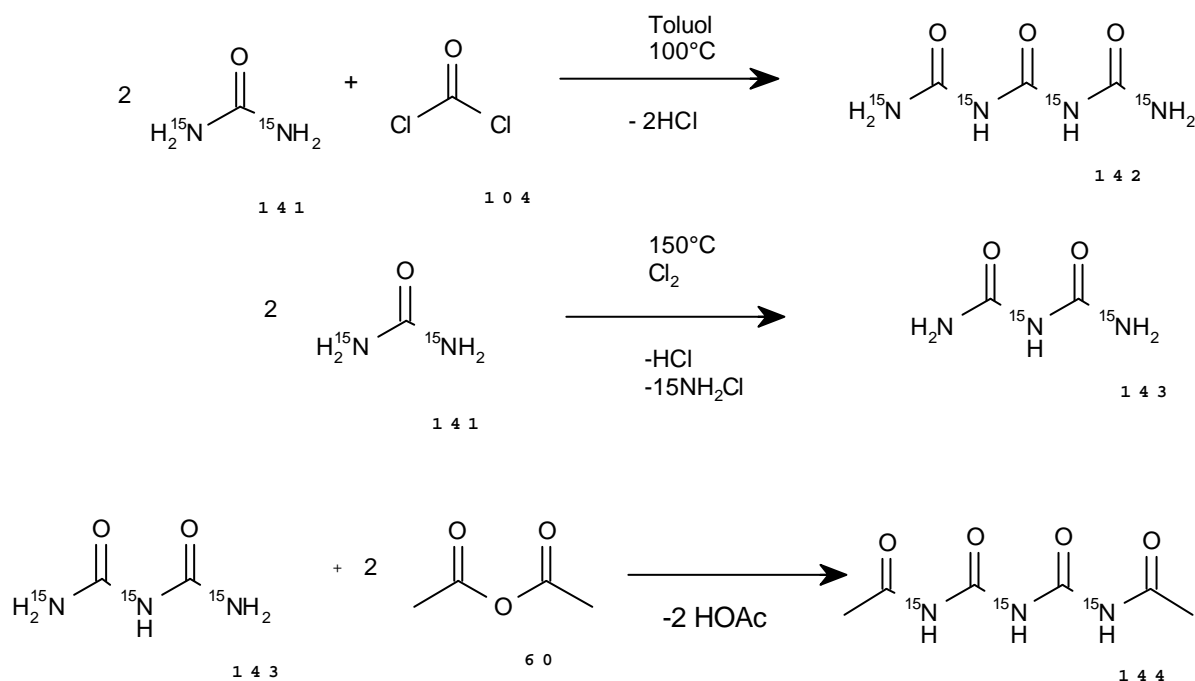


Abb.57: Darstellung von vollständig ^{15}N markiertem Triuret, Biuret und Diacetylbiuret

Aus Methoxycarbonylharnstoff konnten sich (wie beim Biuret ohne Kristallwasser) keine Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse züchten lassen. Um Aussagen zur unterschiedlichen Pflanzenverträglichkeit zu machen, war es interessant, mehr über die Struktur zu erfahren.

Daher soll versucht werden, auch intermolekulare Wechselwirkungen vom Methoxycarbonyl-harnstoff nach REDOR zu untersuchen, da über Wasserstoffbrücken die Abstände der Atome zueinander klein genug sind, um theoretisch eine Bestimmung der Atomabstände im Festkörperverband zuzulassen.

Der ^{15}N -endständig markierte Methoxycarbonylharnstoff (**150**) wurde aus Methoxycarbonylisocyanat und ^{15}N -Ammoniak (**149**) gewonnen. Um den Methoxycarbonylharnstoff mit ^{13}C zu markieren (**148**), wurde Chlorameisensäureethylester (**145**) mit ^{13}C -markiertem Harnstoff umgesetzt (**Abb.58**). Anhand der Atomabstände können nicht nur Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Wasserstoffbrücken im Kristallgitter geschlossen werden, sondern auch auf die Strukturanordnung. Zur Konformationsbestimmung wurde mit ^{15}N , $^{15}\text{N}'$ -Harnstoff und Chlorameisensäuremethylester (**145**) zweifach ^{15}N -markierten Methoxycarbonylharnstoff (**146**) hergestellt.

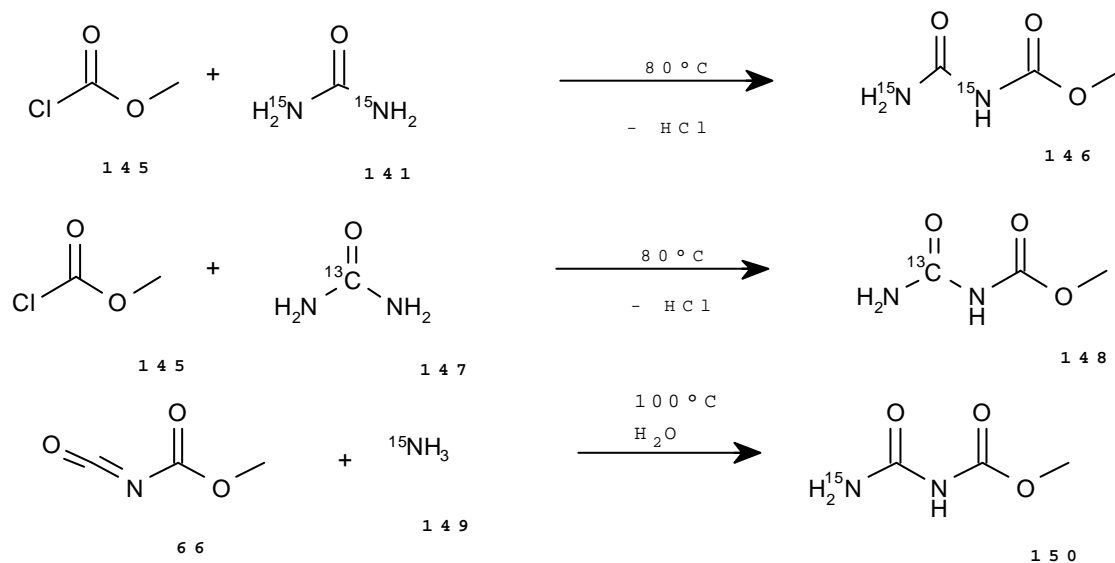


Abb.58: Synthese von markierten Methoxycarbonylharnstoffen zur Bestimmung von Abständen nach REDOR