

# HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER und HANS-PETER BEYERLIN

Säureamid-Reaktionen, XLII<sup>1)</sup>

## Über Harnstoff-Dialkylsulfat-Addukte

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 24. Januar 1964)

Aus Tetraalkyl-harnstoffen und Dialkylsulfat entstehen *O*-Alkyl-Addukte der Harnstoffe. Diese reagieren mit nucleophilen Partnern i. a. unter Alkylierung; mit Alkoholat in Alkohol gewinnt man die *N,N*-Dialkyl-orthocarbamidsäureester.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über Säureamid-Dialkylsulfat-Addukte<sup>2)</sup> untersuchten wir die Reaktion tetraalkylsubstituierter Harnstoffe mit Dialkylsulfaten.

Tetramethyl- und Tetraäthylharnstoff setzen sich mit Dimethyl- und Diäthylsulfat erst nach mehrstündigem Erwärmen auf 80–100° zu den entsprechenden *O*-alkylierten Addukten um. Diese lassen sich aus dem Reaktionsgemisch mit Äther als meist gelbe bis tiefrote Öle ausfällen und sind wasserlöslich. Ihre Brechungsindices und IR-Spektren unterscheiden sich deutlich von denen des Gemisches der Ausgangsstoffe (Tab. 1 und 2).

Tab. 1. Umsetzungen von Tetraalkylharnstoffen mit Dialkylsulfaten

| -harnstoff   | -sulfat   | Reakt.-<br>Temp. | Reakt.-<br>Zeit<br>(Stdn.) | Ausb.<br>(% d. Th.) | Ausgangs-<br>Gemisch | $n_D^{20}$<br><i>O</i> -Alkyl-<br>Addukt<br>(Öl) |
|--------------|-----------|------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|--|
| Tetramethyl- | Dimethyl- | 80°              | 3                          | 87                  | 1.4235               | 1.4806   |
| Tetramethyl- | Diäthyl-  | 100°             | 4                          | 50                  | 1.4247               | 1.4698   |
| Tetraäthyl-  | Dimethyl- | 80°              | 3                          | 54                  | 1.4264               | 1.4561   |

Die IR-Spektren zeigen in den SO- und CO-Frequenzen dieselben Verschiebungen wie die Säureamid-Dialkylsulfat-Addukte<sup>2)</sup>.

Tab. 2. Übersicht über die SO- und C=O-Banden der Tetraalkylharnstoff-Dialkylsulfat-Addukte und ihrer Ausgangsstoffe

| -harnstoff                                | -sulfat         | SO-Bande (cm <sup>-1</sup> ) |      | C=O-Bande (cm <sup>-1</sup> ) |
|---|-----------------|------------------------------|------|-------------------------------|
|   | Dimethyl-       | 1383                         | 1199 |                               |
|   | Diäthyl-        | 1375                         | 1190 |                               |
|   | Natrium-methyl- | 1226                         | 1060 |                               |
| Tetramethyl-<br>Tetraäthyl-<br>Addukt aus |                 |                              |      | 1649<br>1659                  |
| Tetramethyl-                              | Dimethyl-       | 1228                         | 1058 | 1666/1658                     |
| Tetramethyl-                              | Diäthyl-        | 1221                         | 1056 | 1661                          |
| Tetraäthyl-                               | Dimethyl-       | 1231                         | 1064 | 1628                          |

<sup>1)</sup> XLI. Mitteil.: H. BREDERECK und R. BANGERT, Chem. Ber. 97, 1414 [1964].

<sup>2)</sup> H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Chem. Ber. 96, 1350 [1963].

Daß eine *O*-Alkylierung erfolgt, konnten wir auch durch die saure Hydrolyse der Addukte (1 – 2stdg. Kochen mit 5*n* HCl) und anschließende Neutralisation mit Natronlauge beweisen. Wir erhielten den Tetraalkylharnstoff quantitativ zurück. Bei einer vorausgegangenen *N*-Alkylierung hätten wir Trialkylamin erhalten müssen.

Durch Reihenuntersuchungen der Umsetzungen von Tetraäthylharnstoff mit Dimethylsulfat konnten wir zeigen, daß auch bei dieser Adduktbildung ein temperaturabhängiges Gleichgewicht vorliegt (Tab. 3).

Tab. 3. Übersicht über die Ausbeute an Tetraäthylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt in Abhängigkeit von Reaktionsdauer und -temperatur (eingesetztes Molverhältnis 1:1)

| Reaktions-temperatur | Reaktions-dauer (Stdn.) | Ausb. (% d. Th.) |
|----------------------|-------------------------|------------------|
| 40°                  | 3; 4                    | 5.7; 5           |
| 60°                  | 3; 4                    | 29.2; 34.8       |
| 80°                  | 3; 4                    | 53.6; 49.6       |
| 100°                 | 3; 4                    | 35.6; 32.4       |

Die günstigsten Reaktionszeiten und -temperaturen liegen bei etwa 3 Stdn. und 80° (Tab. 1 und 3). Bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten macht sich die Dissoziation der Addukte in ihre Ausgangsverbindungen bemerkbar.

Das Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt war bei 30° nach 24 Stdn. zu 5.3, bei 50° nach 3 Stdn. zu 2.3 und bei 80° nach 1/2 Stde. zu 3.6% in seine Bestandteile zerfallen.

Die Lage des Gleichgewichts verschiebt sich durch Änderung des Molverhältnisses der Ausgangsprodukte nur wenig, bei einem größeren Überschuß an Dialkylsulfat enthalten die Addukte Dialkylsulfat, das im Addukt gut löslich und nur schwer wieder entfernbar ist.

Das Gleichgewicht liegt hinsichtlich der Adduktbildung am günstigsten bei der Umsetzung von Tetramethylharnstoff und Dimethylsulfat. Während wir mit Tetramethylharnstoff und Dialkylsulfat die Addukte bei erhöhter Temperatur erhielten, entstand aus Tetraäthylharnstoff und Dimethylsulfat nur ein unreines Produkt und aus Tetraäthylharnstoff und Diäthylsulfat in geringer Menge nur ein schwarzes, nicht definierbares Öl. Vergleichbare Unterschiede in der Gleichgewichtslage konnten wir bereits bei der Adduktbildung der *N,N*-disubstituierten Säureamide mit Dialkylsulfaten beobachten<sup>2)</sup>.

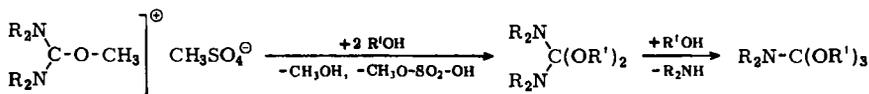
Die Harnstoff-Dialkylsulfat-Addukte setzten wir mit nucleophilen Reaktionspartnern um. Mit Ausnahme der Umsetzung mit Alkoholat (s. u.) trat nur Alkylierung unter Zurückbildung des Harnstoffs ein. So entstand z. B. mit Anilin ein Gemisch aus Anilin, Methyl- und Dimethylanilin. Mit Natriummalonester erhielten wir nur Methylmalonester, mit Malodinitril trat keine Reaktion ein.

Mit Alkoholat hingegen gewannen wir die *N,N*-Dialkyl-orthocarbamidsäureester<sup>3,4)</sup> und daneben die entsprechenden Dialkyläther. Die Orthocarbamidsäureester ent-

3) H. MEERWEIN, W. FLORIAN, N. SCHÖN und G. STOPP, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 [1961].

4) H. EILINGSFELD, M. SEEFELDER und H. WEIDINGER, Angew. Chem. **72**, 836 [1960].

stehen über das durch Anlagerung von Alkoholat intermediär entstehende Tetraalkylharnstoff-dialkylacetal und sofortige Weiterreaktion mit überschüssigem Alkohol unter Verdrängung einer Dialkylaminogruppe:



Die große Reaktionsfähigkeit des Tetramethylharnstoff-diäthylacetals beschrieben bereits H. MEERWEIN und Mitarbb.<sup>3)</sup> Sie stellten das Acetal aus Bis-dimethylamino-äthoxy-carbonium-fluorborat und alkoholfreiem Natriumäthylat in Acetonitril her. Mit Alkohol erhielten sie den entsprechenden Orthocarbamidsäureester (als Orthokohlensäure-triäthylester-dimethylamid bezeichnet). Die gleiche Verbindung gewannen sie auch durch Äthylierung des *N,N*-Dimethyl-äthyl-urethans mit Triäthylloxonium-fluorborat zum Dimethylamino-diäthoxy-carbonium-fluorborat und Umsetzung mit Natriumalkoholat.

Um die alkylierende Wirkung des Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Adduktes mit der des Dimethylsulfats vergleichen zu können, setzten wir beide Verbindungen mit Methylanilin unter gleichen Reaktionsbedingungen um (Tab. 4).

Tab. 4. Übersicht über die Alkylierung von Methylanilin mit Dimethylsulfat und Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat

| Reaktionsbedingungen |       | Ausb. an Dimethylanilin (% d. Th.) |   |
|----------------------|-------|------------------------------------|---|
| °C                   | Stdn. | mit Dimethylsulfat                 | mit Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat |
| 30                   | 3     | 60                                 | 22                                      |
| 30                   | 6     | 97                                 | 40                                      |
| 30                   | 24    | 94                                 | 54                                      |
| 50                   | 3     | 68                                 | 49                                      |
| 80                   | 1/2   | nicht untersucht                   | 45                                      |

Dimethylsulfat wirkt stärker alkylierend als das Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt. Ein Vergleich der Tetraalkylharnstoff- und Formamid-Dialkylsulfat-Addukte<sup>2)</sup> sowie der verschiedenen Säureamid-Acylohalogenid-Addukte<sup>5)</sup> zeigt, daß die *O*-Alkyl-Addukte in einem Gleichgewicht mit ihren Ausgangsstoffen stehen, während die Bildung der Acylohalogenid-Addukte in den meisten Fällen nicht reversibel ist.

Nucleophile Partner reagieren mit den *O*-Alkyl-Addukten der Säureamide bzw. Harnstoffe entweder unter Abspaltung der Alkylgruppe am Sauerstoff (Alkylierung) oder unter Angriff am aktivierten Carbonylkohlenstoffatom des Säureamids bzw. Harnstoffs. Harnstoff-Acylohalogenid-Addukte sind im Vergleich zu den Säureamid-Addukten weniger elektrophil<sup>6)</sup>, was auf dem positiven elektromeren Effekt der zweiten Aminogruppe des Harnstoffs beruht. Dadurch kann mit nucleophilen Partnern die Konkurrenzreaktion der Alkylierung in den Vordergrund treten. Dies erklärt befriedigend die Ergebnisse unserer vorstehend beschriebenen Umsetzungen von Tetraalkylharnstoff-Dialkylsulfat-Addukten.

Die Umsetzungen mit den *N,N*-Dialkyl-orthocarbamidsäureestern beschreiben wir später.

<sup>5)</sup> H. BREDERECK und K. BREDERECK, Chem. Ber. 94, 2278 [1961].

<sup>6)</sup> H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Chem. Ber. 97, 1403 [1964].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt*: 11.6 g (100 mMol) *Tetramethylharnstoff* und 12.6 g (100 mMol) *Dimethylsulfat* werden unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl<sub>2</sub>-Rohr) 3 Stdn. auf 80° erwärmt (Wasserbad). Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch 3 mal mit Äther ausgeschüttelt und aus den Extrakten der Äther wieder abdestilliert, zuletzt i. Vak. bei 30°. Ausb. 20.9 g (87% d. Th.) blaßgelbes Öl,  $n_D^{20}$  1.4806; es kristallisiert unterhalb von 0° in sehr weichen Kristallen, die an der Luft und bei Raumtemperatur sofort wieder zerfließen.

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O]CH<sub>3</sub>SO<sub>4</sub> (242.3) Ber. C 34.70 H 7.49 N 11.56 Gef. C 34.41 H 7.67 N 10.80

*Tetramethylharnstoff-Diäthylsulfat-Addukt*: 11.6 g (100 mMol) *Tetramethylharnstoff* und 15.4 g (100 mMol) *Diäthylsulfat* werden unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. auf 100° (Ölbad) erwärmt. Dann wird, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 1.35 g (50% d. Th.) braunrotes Öl,  $n_D^{20}$  1.4698.

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O]C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>4</sub> (270.4) Ber. C 39.94 H 8.29 N 10.37 Gef. C 39.71 H 8.29 N 10.25

*Tetraäthylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt*: Man erwärmt 17.2 g (100 mMol) *Tetraäthylharnstoff* und 12.6 g (100 mMol) *Dimethylsulfat* unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. auf 80° (Wasserbad) und arbeitet, wie oben beschrieben, auf. Ausb. 15.8 g (54% d. Th.) tief braunrotes Öl,  $n_D^{20}$  1.4561.

Die gefundenen C-Werte zeigten infolge der Unreinheit der Verbindung um mehrere % tiefere Werte gegenüber dem ber. Wert.

*Vergleichende Umsetzungen des Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Adduktes bzw. Dimethylsulfats mit Methylanilin*: In Parallelversuchen läßt man unter Rühren bei der angegebenen Temperatur (Glycerinbad, Tab. 5) 10.7 g (100 mMol) *Methylanilin* zu 12.6 g (100 mMol) *Dimethylsulfat* bzw. 24.2 g (100 mMol) *Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat* tropfen und hält die Temperatur durch ein Kontakt-Thermometer im Glycerinbad konstant. Nach Beendigung der Reaktion versetzt man mit ca. 100 ccm 10-proz. Natronlauge, wodurch aus den Methylsulfatsalzen die Basen freigesetzt werden, trennt diese ab und äthert die wäbr. Lösung 2 mal aus. Das Methyl- und Dimethylanilin-Gemisch wird mit den äther. Auszügen vereinigt und über KOH getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende Methyl- und Dimethylanilin-Gemisch mit *p*-Toluolsulfochlorid getrennt<sup>7)</sup>. Ausb. siehe Tab. 5.

Tab. 5. Umsetzung von Dimethylsulfat bzw. Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt mit Methylanilin

| Umsetzung mit                       | Temperatur | Zeit (Std.n.) | Ausb. g (% d. Th. *) |              |                |
|-------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------|----------------|
|                                     |            |               | Gemisch              | Methylanilin | Dimethylanilin |
| Dimethylsulfat                      | 30°        | 3             | 10.6                 | 3.4          | 7.2 (60%)      |
|                                     |            | 6             |                      |              | 11.7 (97%)     |
|                                     |            | 24            |                      |              | 11.4 (94%)     |
| Dimethylsulfat                      | 50°        | 3             | 10.0                 | 1.8          | 8.2 (68%)      |
|                                     |            | 6             |                      |              |                |
|                                     |            | 24            |                      |              |                |
| Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat | 30°        | 3             | 10.7                 | 8.1          | 2.6 (22%)      |
|                                     |            | 6             |                      |              | 6.8 (40%)      |
|                                     |            | 24            |                      |              | 6.5 (54%)      |
|                                     | 50°        | 3             | 10.6                 | 4.5          | 5.9 (49%)      |
|                                     |            | 1/2           |                      |              | 5.4 (45%)      |
| 80°                                 | 1/2        | 10.5          | 4.5                  | 5.4 (45%)    |                |

\*) Bezogen auf eingesetztes Methylanilin.

<sup>7)</sup> O. HINSBERG in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. II, S. 651, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1953.

*Umsetzung von Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat mit Anilin:* Man läßt 9.30 g (100 mMol) *Anilin* zu 24.2 g (100 mMol) des *Adduktes* bei 80° unter Rühren tropfen, hält noch ca. 2 Stdn. auf 80°, schüttelt nach Erkalten das zähflüssige, teilweise kristalline Reaktionsprodukt 2 mal mit Äther aus (um den zurückgebildeten Tetramethylharnstoff — ca. 9 g — zu entfernen), löst den Rückstand in Wasser, macht mit 2*n* NaOH alkalisch und schüttelt die Lösung 3 mal mit Äther aus. Nach Trocknen der äther. Lösung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhält man als Rückstand ca. 9 g eines Gemisches aus Anilin, Methyl- und Dimethylanilin, dessen Trennung mit *p*-Toluolsulfochlorid erfolgt<sup>7)</sup>. Ausb. 0.6 g (5% d. Th., bez. auf eingesetztes Anilin) *Dimethylanilin*, 5.4 g (46% d. Th.) *Methylanilin* und 3 g *Anilin*.

*Umsetzung von Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat mit Malonsäure-diäthylester:* Zu der siedenden Lösung von 2.30 g (100 mg-Atom) *Natrium* in 80 ccm absol. *Äthanol* läßt man 16.0 g (100 mMol) *Malonsäure-diäthylester* und danach 24.2 g (100 mMol) *Addukt* tropfen, erhitzt das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt abkühlen, filtriert das ausgefallene *Natriummethylsulfat* ab und fraktioniert das Filtrat i. Vak. Ausb. 14.8 g (85% d. Th.) *Methylmalonsäure-diäthylester*, Sdp.<sub>760</sub> 194° (Lit.<sup>8)</sup>; Sdp.<sub>733</sub> 195—196°).

*N.N-Dimethyl-orthocarbamidssäure-trimethylester:* Zu der siedenden Lösung von 9.20 g (400 mg-Atom) *Natrium* in 100 ccm absol. *Methanol* läßt man 48.4 g (200 mMol) *Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt* tropfen, erhitzt noch 2 Stdn. unter Rückfluß — hierbei entweichen *Dimethylamin* und *Dimethyläther* —, destilliert den Alkohol unter Normaldruck ab und danach i. Vak. den *N.N-Dimethyl-orthocarbamidssäure-trimethylester* bis zur vollkommenen Trockenheit des Rückstandes. Der abdestillierte Alkohol wird über eine kleine Einstichkolonne fraktioniert destilliert, wobei nochmals eine geringe Menge *Orthocarbamidssäureester* gewonnen wird. Rohausb. 14.7 g (50% d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 32—40°, nach nochmaliger Destillation Ausb. 12.3 g (41% d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 34°, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4098.

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (149.2) Ber. C 48.30 H 10.14 N 9.39 Gef. C 48.07 H 9.92 N 10.00

*N.N-Dimethyl-orthocarbamidssäure-triäthylester:* Zu der Lösung von 13.8 g (600 mg-Atom) *Natrium* in 250 ccm absol. *Äthanol* läßt man bei Raumtemperatur 121 g (500 mMol) *Tetramethylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt* tropfen, rührt 3 Stdn. bei Raumtemperatur, kühlt auf 0° ab, filtriert vom ausgefallenen *Natriummethylsulfat* und destilliert aus dem Filtrat den Alkohol ab. Der Rückstand wird 2 mal mit je 20 ccm Wasser gewaschen — um nicht umgesetzten Harnstoff herauszulösen —, über Nacht mit CaCl<sub>2</sub> getrocknet und i. Vak. fraktioniert destilliert. Ausb. 46.3 g (48% d. Th.), Sdp.<sub>17</sub> 70—72° (Lit.<sup>3)</sup>; Sdp.<sub>23</sub> 76.5°, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4089.

*N.N-Diäthyl-orthocarbamidssäure-trimethylester:* Zu der kalten Lösung von 9.2 g (0.40 g-Atom) *Natrium* in 100 ccm absol. *Methanol* läßt man 60 g (0.50 Mol) frisch dargestelltes *Tetraäthylharnstoff-Dimethylsulfat-Addukt* tropfen, erhitzt 2 Stdn. unter Rückfluß — hierbei entweichen *Diäthylamin* und *Dimethyläther* —, destilliert den Alkohol unter Normaldruck ab und danach i. Vak. den *Orthocarbamidssäureester* bis zur vollkommenen Trockenheit des Rückstandes. Der abdestillierte Alkohol wird über eine kleine Einstichkolonne fraktioniert destilliert, wobei nochmals eine geringe Menge *Orthocarbamidssäureester* gewonnen wird. Rohausb. 4.8 g (14% d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 46—54°, nach nochmaliger Destillation Ausb. 4.3 g (12% d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 48°, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4212.

C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (177.2) Ber. C 54.21 H 10.81 N 7.90 Gef. C 54.58 H 10.16 N 8.26

<sup>8)</sup> A. I. VOGEL, J. chem. Soc. [London] 1948, 643.