

Darstellung einiger Carbonsäure-dialkylamide unter milden Bedingungen

Von H. G. O. BECKER und K. F. FUNK¹⁾

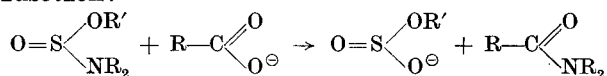
Inhaltsübersicht

Schwefligsäuremethylester-N,N-diäthylamid und Schwefligsäuremethylester-piperidid reagieren mit Carbonsäuren zu Carbonsäurediäthylamiden bzw. -piperididen, wenn man die Komponenten mehrere Tage in absolutem Pyridin bei Raumtemperatur beläßt. Die Ausbeuten sind teilweise sehr gut. Carbonsäuren mit tertiärem α -Kohlenstoffatom und Aminosäuren mit primärem, sekundärem oder tertiärem Stickstoffatom reagieren nicht. Die Reaktion war bisher nicht zur Darstellung von primären oder sekundären Carbonsäureamiden brauchbar, weil die entsprechenden Thionamidsäureester zu instabil sind.

Zur Darstellung von Säureamiden aus Carbonsäuren und Aminen muß eine der beiden Komponenten aktiviert werden. Gewöhnlich setzt man dabei die Carbonsäure in der Form eines reaktionsfähigen Derivates, etwa als Halogenid, Anhydrid oder Azid in die Reaktion ein. Dieser Weg ist jedoch mitunter nicht gangbar oder unökonomisch.

Im vorliegenden Falle interessierte insbesondere, Carbonsäuren bei Raumtemperatur und unter Vermeidung saurer Bedingungen in Diäthylamide zu überführen. Da eine Carbonsäure in diesem pH-Gebiet zum erheblichen Teil ionisiert, also in besonders reaktionsträger Form vorliegt, muß die Aminkomponente entsprechend reaktionsfähig gemacht werden.

Wir haben zu diesem Zwecke die Möglichkeit untersucht, Esteramide der schwefligen Säure als aktivierte Amine mit Carbonsäuren zu Säureamiden umzusetzen:



Das Sulfitssystem erschien besonders geeignet, weil P. B. D. DE LA MARE und Mitarbeiter²⁾ gefunden haben, daß Äthylensulfit bereits bei 0 °C durch Lauge praktisch unmeßbar rasch hydrolysiert wird, wobei die Spaltung zwischen dem Schwefel- und dem Sauerstoffatom erfolgt. Der Schwefel im Sulfit ist demnach einem nucleophilen Angriff außerordentlich leicht zugänglich.

In Übereinstimmung damit haben B. ISELIN und Mitarbeiter³⁾ Diaryl- und Aryl-alkylsulfit mit Carbonsäuren in Pyridinlösung glatt zu den Arylestern der betreffenden Carbon-

¹⁾ Auszug aus der Diplomarbeit K. F. FUNK, Dresden 1960.

²⁾ C. A. BUNTON, P. B. D. DE LA MARE, D. R. LLEWELLYN, R. B. PEARSON u. J. G. PRITCHARD, *Chem. and Ind.* **1956**, 490.

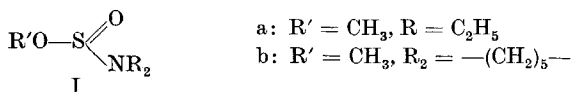
³⁾ B. ISELIN, W. RITTEL, P. SIEBER u. R. SCHWYZER, *Helv. chim. Acta* **40**, 373–387 (1957).

säure umsetzen können. Sie stellen ausdrücklich fest, daß die Dialkylsulfite im Gegensatz zu den Arylsulfiten nicht in gleicher Weise reagieren, sondern nur in Gegenwart von Mineralsäuren veresternd auf Carbonsäuren wirken⁴⁾. B. ISELIN und Mitarbeiter haben außerdem gefunden, daß die Phenylkomponente des Schwefligsäureesters besonders dann leicht auf die Carbonsäure übertragen wird, wenn im Phenylrest elektronenabziehende Substituenten vorhanden sind. Diese Tatsache veranlaßt sie, einen ionischen Mechanismus anzunehmen, wobei das Carboxylat-Anion an den stark elektrophilen Schwefel des Sulfits angelagert und dadurch der Phenylrest anionisch von diesem verdrängt wird. Das Phenylanion reagiert dann mit dem verbleibenden gemischten Carbonsäure-monoalkylsulfid-anhydrid.

Nach diesen Befunden war für die Amidgruppe der Thionamidester eine analoge Reaktion nicht sehr wahrscheinlich, da hierbei ein sehr stark basisches Amid-Anion abgespalten werden müßte.

Indessen verläuft die Umsetzung von Carbonsäuren mit N,N-dialkylierten Esteramiden der schwefligen Säure in Pyridinlösung bereits bei Raumtemperatur teilweise recht glatt, und es entstehen die betreffenden Carbonsäureamide in guten Ausbeuten⁵⁾.

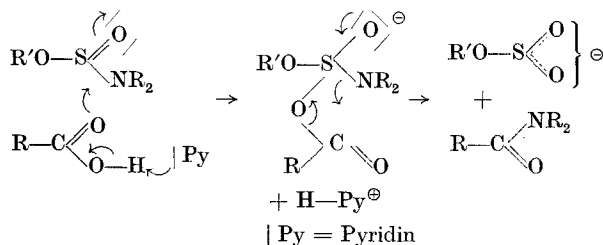
Es wurden die folgenden Esteramide der schwefligen Säure eingesetzt, die nach der Methode von G. ZINNER⁶⁾ leicht zugänglich sind:



Über die untersuchten Reaktionen mit Ia unterrichtet die Tab. 1.

Die in Tab. 1 mit angeführten pK-Werte der eingesetzten Säuren zeigen, daß die Amidbildung nicht von der Acidität der Säure abhängt. Die Reaktion versagt hingegen immer dann, wenn der α -Kohlenstoff der Carbonsäure tertiär ist, so auch bei allen untersuchten Derivaten der Benzoesäure.

Offenbar wird also ein Übergangszustand von hohen sterischen Anforderungen durchlaufen. Wir glauben deshalb, den folgenden Verlauf der Reaktion annehmen zu dürfen:



⁴⁾ Vgl. W. VOSS u. E. BLANKE, Liebigs Ann. Chem. **485**, 258—283 (1931).

⁵⁾ Im Falle der p-Nitrophenylessigsäure entstand etwas p-Nitrophenylessigester, da offensichtlich der von B. ISELIN postulierte Mechanismus hier mit ins Spiel kommt.

⁶⁾ G. ZINNER, Chem. Ber. **91**, 966—971 (1958).

Tabelle 1
 Umsetzungen von Carbonsäuren R-COOH mit Schwefligsäure-monomethyl-
 ester-N,N-diäthylamid ((Ia) in absolutem Pyridin
 Molverhältnis R-COOH:Ia = 1:4. 6 Tage 20 °C

R in R-COOH	pK ⁷⁾	% Amid	% RCOOH zurück-gewonn.	Physik. Konst. des Amids	desgl. Literatur
C ₂ H ₅	4,87	74	—	Kp. 70—71°/9 mm n _D ²⁰ 1,4413	76,5—80,5°/13 mm ⁸⁾ 1,4425 ⁹⁾
CH ₃ -CH=CH-	4,26	23	61	Kp. 97—98°/10 mm n _D ²⁰ 1,4749	105—106°/16 mm ¹⁰⁾ 1,4735 ¹¹⁾
Phenyl-	4,20	—	76		
o-Chlorphenyl-	2,94	—	67		
p-Chlorphenyl-	3,98	—	83		
Benzyl-	4,31	83	2	Kp. 169—171°/18 mm n _D ²⁰ 1,5194	167—168°/15 mm ¹²⁾ 1,5208 ¹³⁾
(Ph) ₂ CH-	3,94	80	13	F. 65—68°	67—68° ¹⁴⁾
(Ph) ₃ C-	3,60	—	96		
p-Nitrobenzyl-	3,85	66 ¹⁵⁾	—	F. 40—42°	—
p-Hydroxybenzyl-	—	86	5	F. 126—128°	—
Ph-CH=CH-	4,44	29 ¹⁶⁾	65	F. 67—69°	69—70° ¹⁰⁾

Unter den erfolgreichen Versuchen liefern die Umsetzungen der Crotonsäure und der Zimtsäure mit Ia auffallend schlechte Ausbeuten. Den Grund hierfür vermögen wir nicht anzugeben, da die Zimtsäure andererseits mit der vierfach molaren Menge Schwefligsäure-methylester-piperi-

⁷⁾ pK-Werte in Wasser. In Pyridin gilt der pK-Begriff nicht mehr streng, die relative Lage der Säuren in der Aciditätsskala bleibt jedoch nach C. A. STREULI u. R. R. MIRON, *Analytic. Chem.* **30**, 1978—1982 (1958) und nach eigenen Messungen annähernd bestehen.

⁸⁾ W. H. PUTERBAUGH u. CH. R. HAUSER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2415—2417 (1953).

⁹⁾ J. W. LYNN u. J. ENGLISH jr., *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4284—4286 (1951).

¹⁰⁾ D. PAPA, E. SCHWENK, F. VILLANI u. E. KLINGSBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3885—3886 (1950).

¹¹⁾ K. BOWDEN, E. A. BRAUDE, E. R. H. JONES u. B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc. (London)* **1946**, 45—52.

¹²⁾ J. v. BRAUN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **36**, 3520—3527 (1903).

¹³⁾ Vergleichspräparat aus Phenacetylchlorid und Diäthylamin.

¹⁴⁾ A. MCKENZIE u. G. K. DUFF, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **60**, 1335—1341 (1927).

¹⁵⁾ Daneben entstehen etwa 15% des p-Nitrophenylelessigsäure-methylesters. Die Bildung des Methylesters ist insofern interessant, als aliphatische Ester nach dem Verfahren von B. ISELIN und Mitarbeitern (l. c. Seite 2) nicht erhalten werden konnten.

¹⁶⁾ Mit Schwefligsäure-monomethylester-piperidid (Ib) werden 74% Zimtsäure-piperidid erhalten.

did (Ib) in Pyridin (6 Tage 20 °C) 74% Zimtsäure-piperidid liefert (21% Zimtsäure wurden zurückgewonnen).

In den meisten Fällen wird ein Teil der Carbonsäuren nicht umgesetzt. Dies ist vermutlich auf Spuren von Wasser zurückzuführen, das die Umsetzung stark beeinträchtigt. Wasser hydrolysiert die Thionamid-ester I in Gegenwart von Pyridin ziemlich rasch (vgl. ²), und das frei werdende Amin bildet das Carbonsäure-Salz, das mit noch vorhandenem Schwefligsäureesteramid praktisch nicht mehr reagiert, vgl. Tab. 2.

Tabelle 2

Einfluß des Lösungsmittels auf die Bildung des Diphenylessigsäure-diäthylamids (II) aus Diphenylessigsäure (III) und Schwefligsäure-monomethylester-N,N-diäthylamid (Ia)

III eingesetzt als	Molverhältnis Ia:III	Zeit (Tage)	Lösungsmittel	% III	zurückgewonnen % II
Freie Säure	4	4	Pyridin	75	18
Freie Säure	2	1	Pyridin	36	56
Freie Säure	4	4	Dioxan	36	59
Freie Säure	2	2	Triäthylamin	—	96
Freie Säure	2	1	Dimethylformamid	16	81
Diäthylaminsalz	4	4	Pyridin	4	nicht isoliert

Ganz ähnlich versagt die Reaktion auch bei den Aminocarbonsäuren, wobei gleichgültig ist, ob eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe vorliegt. So ließ sich auch die Lysergsäure nicht in der beschriebenen Weise in die Dialkylamide überführen.

Von einigen untersuchten Lösungsmitteln hat sich das Pyridin als weitaus am besten geeignet erwiesen, Tab. 2. Die dort angeführten Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Carbonsäure weder als freie Säure noch als Anion reagiert, sondern im Sinne einer bifunktionellen Katalyse gleichermaßen von der nucleophilen Base und dem elektrophilen Thion-schwefel-Atom angegriffen wird.

Die Amidierungsreaktion ließ sich bisher nicht zur Darstellung von sekundären oder primären Carbonsäureamiden benützen, da die entsprechenden Thionamidester zu unbeständig sind. Auch im Eintopfverfahren ohne Isolierung der primären bzw. sekundären Thionamidester ließ sich die Umsetzung nicht erreichen.

Beschreibung der Versuche

1 g der Carbonsäure wird in 5 ml absolutem Pyridin gelöst und die berechnete 4-molare Menge Thionamidester Ia bzw. Ib zugegeben. Man läßt vier bis sechs Tage bei Raumtemperatur stehen und arbeitet wie folgt auf.

Methode a)

Das Lösungsmittel und der größte Teil des überschüssigen Thionamidesters I werden bei Wasserbadtemperatur im Vakuum abdestilliert. Zum Rückstand gibt man verdünnte Natronlauge oder Natriumbicarbonatlösung. Das Amid kristallisiert entweder aus oder wird mit Äther oder Chloroform extrahiert, aus dem es nach Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewonnen wird.

Die unumgesetzte Säure läßt sich aus der angesäuerten wäßrigen Phase in der üblichen Weise gewinnen.

Methode b)

Bei leicht flüchtigen Carbonsäuren bzw. Carbonsäureamiden (Propionsäure, Crotonsäure usw.) säuert man die Reaktionslösung mit halbkonzentrierter Salzsäure an und kocht zur Zerstörung des überschüssigen Thionamidesters I kurz auf. Nach dem Erkalten wird mit Äther extrahiert, die organische Phase mit verdünnter Natronlauge oder Natriumbicarbonatlösung gewaschen und das Amid nach Abdampfen des Äthers destilliert.

p-Hydroxyphenylessigsäure-diäthylamid

Weißer Nadeln aus Benzol. F. 126—128°¹⁷⁾. Mäßig löslich in Wasser, leicht löslich in Aceton und Chloroform.

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,26) ber.: C 69,54; H 8,27; N 6,76;
gef.: C 69,29; H 8,24; N 7,12.

p-Nitrophenylessigsäure-diäthylamid

Das nach Methode b) erhaltene Rohprodukt wurde im Feinvakuum destilliert.

Bei 93°/0,03 Torr ging ein Vorlauf über, der leicht kristallisierte. Aus Äther weiße Kristalle, F. 52—53°. Dieses Produkt ist identisch mit dem p-Nitrophenylessigsäuremethylester (Mischschmelzpunkt, Elementaranalyse).

Die Hauptmenge destilliert bei 130°/0,03 Torr und kristallisiert bei mehrtägigem Stehen. Weiße Kristalle aus Äther, F. 40—42°.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236,26) ber.: C 61,00; H 6,83; N 11,86;
gef.: C 61,34; H 7,28; N 11,96.

¹⁷⁾ Korrigiert, auf dem Heiztisch „BOETIUS“ bestimmt.

Dresden, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule
Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. Januar 1961.