

Über pyridyläthylierte Carbamidsäureester

Von E. PROFFT und H. J. SEIDLITZ

Mit 3 Abbildungen

Inhaltsübersicht

N, β -(2-Pyridyl)- und -(4-Pyridyl)-äthyl-N-aryl- bzw. -N-alkyl-carbamidsäureester wurden synthetisiert. Direkte Umsetzung zwischen 2- bzw. 4-Vinylpyridin und N-substituierten Carbamidsäureestern erfolgt weder mittels basischer noch saurer Katalysatoren. Auch N-alkylierte Thiocarbamidsäureester und Oxazolidone reagieren nicht in der gewünschten Weise.

Dagegen konnte zu einem Erfolg durch Umsetzung von mono-pyridyl-äthylierten Aminen (n-Butylamin) mit Chlorameisensäureestern gekommen werden.

Die Pyridyläthylierung stellt ein elegantes Verfahren zur Einführung des Pyridylrestes in Substanzen, die aktive Wasserstoffatome besitzen, dar. Sie ist von verschiedenen Autoren und dem einen von uns in den letzten Jahren intensiv bearbeitet worden.

Im weiteren Verlauf solcher Arbeiten interessierte uns, wie sich N-substituierte Carbamid- und Thiocarbamidsäureester gegenüber 2-Vinyl- und 4-Vinylpyridin verhalten. Auch cyclische Carbamidsäureester (Oxazolidone) wurden in dieser Hinsicht untersucht.

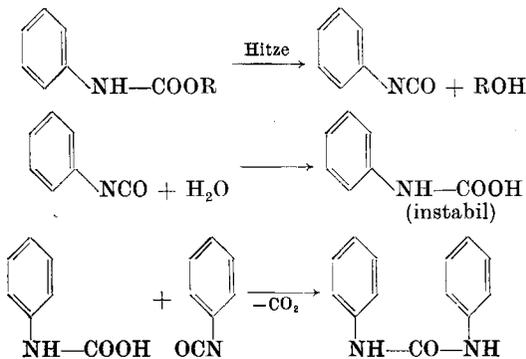
Der Typ des für die Reaktion benötigten Katalysators wird durch die Eigenschaften der nukleophilen Komponente bis zu einem gewissen Grade festgelegt. Für die Reaktion der Amine ist ein saurer Katalysator, insbesondere Essigsäure, zu bevorzugen. Carbamidsäureester entsprechen weniger sekundären oder primären Aminen als vielmehr Amiden, weshalb ein basischer Katalysator vorteilhafter sein sollte. Die allgemein angewandte Methode besteht im Erhitzen der Reaktionspartner unter Rückfluß. Dieses Verfahren wurde zunächst angewandt, mußte aber später wegen der geringen Stabilität der Ester gegenüber thermischer Beanspruchung verworfen werden.

1. Reaktion von N-Phenylcarbamidsäureestern mit 2-Vinylpyridin

So wurden sowohl mit Essigsäure, Propionsäure, Chloressigsäure und Salzsäure bei Reaktionszeiten von 1–7 Stunden bei 50–140 °C nur braun bis rot gefärbte Lösungen erhalten, aus denen keine Umsetzungsprodukte isoliert werden konnten. Die Ester werden gespalten, während das 2-Vinylpyridin unter Polymerisation verharzt. Ohne Katalysator wurde kein besseres Ergebnis erhalten. Ein basischer Katalysator in Gestalt des Triton B (Trimethylbenzylammoniumhydroxyd) ergab, in größerer Versuchsreihe, indessen aus dem Rückstand der Vakuumdestillation mit Alkohol eine weiße, kristalline Substanz, die bei allen geprüften Carbamidsäureestern (methyl- bis -amyl) mit Phenylrest am Stickstoff die gleiche war. Dieselbe Erscheinung wurde mit Kupfer-2-acetat an Stelle von Triton B beobachtet.

Die erhaltene Verbindung stellte sich nach Mischschmelzpunkt und Analyse als N,N'-Diphenylharnstoff (F. 239 °C) heraus. Bekanntlich sind N-alkylierte Carbamidsäureester thermisch relativ instabil. Dies gilt besonders für die N-Arylester. Es tritt Spaltung in den zugrunde liegenden Alkohol und das entsprechende Isocyanat ein. Der weitere Reaktionsverlauf über eine unbeständige Carbamidsäure ist in Tab. 1 aufgezeigt. Es ergeben sich dabei symmetrisch substituierte Harnstoffe, also im Falle der N-Phenylcarbamidsäureester N,N'-Diphenylharnstoff:

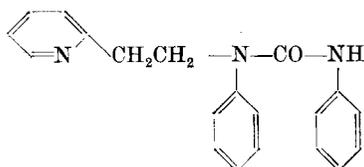
Tabelle 1



Da Triton B in wässriger Lösung (58,0%) verwendet wurde, ist die obige Reaktion des Isocyanates möglich.

Die N-Phenylcarbamidsäureester zerfallen also unter den angeführten Bedingungen; Reaktion mit 2-Vinylpyridin tritt nicht ein. Entscheidend ist dabei jedoch ein basisches Medium. Überraschend ist allerdings, daß Diphenylharnstoff isoliert werden konnte. Auf Grund seiner freien Wasser-

stoffatome könnte er mit dem Vinylpyridin reagiert haben. Die nähere Untersuchung dieser Verhältnisse ergab, daß bei Anwendung von Triton B als Katalysator in keinem Falle eine Reaktion mit 2-Vinylpyridin erfolgte. Dagegen ergab eine mit Essigsäure katalysierte Reaktion einen neuen Stoff, die Monoverbindung zwischen N,N'-Diphenylharnstoff und 2-Vinylpyridin, den N, β -(2-Pyridyl)-äthyl-N'-phenyl-N'-phenylharnstoff. (Eine Diverbindung konnte nicht gefunden werden.):

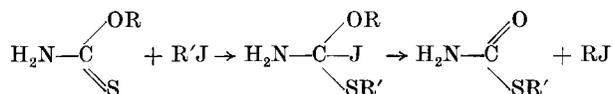


2. Reaktion von N-Phenylthiocarbamidsäureestern mit 2-Vinylpyridin

Thiocarbamidsäureester sind gegen thermische Beanspruchung oder ein saures oder basisches Medium noch empfindlicher. Während der Reaktion mit Vinylpyridin trat intensiver Geruch nach Mercaptanen und Schwefelwasserstoff (Bleiacetatpapier), sowohl bei basischem als auch bei saurem Katalysator, auf. Die Zersetzung der Ester ist bereits nach kurzem Erhitzen vollständig. Auch bei dieser Stoffklasse konnten durch direkte Reaktion der Komponenten keine neuen Substanzen erhalten werden. Thioharnstoffbildung erfolgte nicht, es wurde ebenfalls N,N'-Diphenylharnstoff isoliert.

Das doppelgebundene Schwefelatom solcher Ester geht offensichtlich in eine thiolartige Bindung über. Hierfür spricht auch das Auftreten von Mercaptan während des Erhitzens. Derartige Reaktionen sind bekannt¹⁾.

Danach können Stoffe wie Methyljodid und Phosphorpentoxyd eine Umwandlung innerhalb der Ester herbeiführen:



Triton B kommt also eine ähnliche Rolle wie dem Methyljodid in obiger Reaktion zu. Der weitere Reaktionsverlauf entspricht dann dem in Tab. 1.

3. Reaktion von 2-Vinylpyridin mit cyclischen Carbamidsäureestern (Oxazolidonen)

Mit solchen durch das Ringsystem stabiler erscheinenden Stoffen hofften wir, Reaktion mit 2-Vinylpyridin zu ermöglichen.

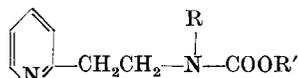
Es wurde sowohl mit basischem (Triton B, Na) als auch saurem Katalysator (CH₃COOH) gearbeitet. Nach mehrstündigem Erhitzen der Kompo-

¹⁾ HOUBEN-WEYL, 9, 844.

Metallisches Natrium bewährte sich nicht als Katalysator; es trat Zersetzung bei zunehmender Verharzung ein.

5. Umsetzung von N,β -(2-Pyridyl)-äthylaminen mit Chlorameisensäureestern

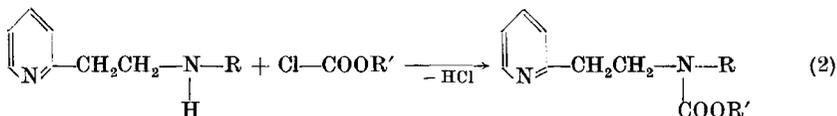
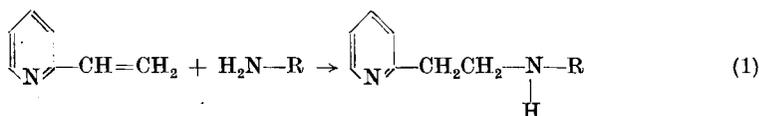
Da die direkte Synthese der erstrebten N,β -(2-Pyridyl)-äthyl- N -alkylcarbamidsäureester



keinen Erfolg hatte, wurde ein Weg zu ihrem indirekten Aufbau gesucht.

Die Reaktion zwischen 2-Vinylpyridin und nichtsubstituierten Carbamidsäureestern führte, mit Na als Katalysator, nicht zum Ziele: Die gesuchten Substanzen waren nicht eindeutig zu erhalten.

Eine andere Möglichkeit stellt der Weg über pyridyläthylierte primäre Amine dar. Solche Substanzen verfügen im Falle der Monoverbindungen am Stickstoff der Aminkomponente noch über ein freies Wasserstoffatom. Dieses sollte mit Chlorameisensäureestern umgesetzt werden:



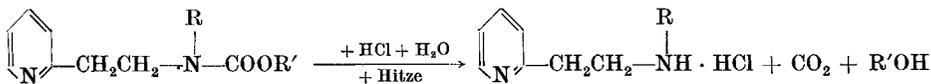
Reaktionsprodukte zwischen Vinylpyridinen und primären Aminen hat der eine von uns²⁾ in mehreren Veröffentlichungen beschrieben.

Ihre Umsetzung mit Chlorameisensäureestern führte bei durchschnittlichen Ausbeuten von über 75% zu den gesuchten Verbindungen. Die Reaktion ist exotherm und verläuft unter Aufschäumen der Lösung, wobei Chlorwasserstoff entweicht. Es ist nicht einmal nötig, Alkalien, Pyridin oder ähnliche Substanzen zur Bindung des Chlorwasserstoffs zuzugeben, da dieser bei der Reaktionstemperatur ohne Hydrochloridbildung entweicht. Bei Anwendung von Alkalien werden die Chlorameisensäureester sogar zersetzt, so daß die Ausbeute stark herabgesetzt wird.

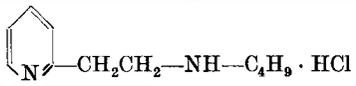
Bemerkenswert ist der Einfluß der Substituenten am Stickstoffatom der Esterkomponente. Allgemein läßt sich sagen, daß die Reaktion bei Anwesenheit eines aromatischen glatter und mit besserer Ausbeute abläuft. Bei ali-

²⁾ Vgl. z. B. E. PROFFT, Chem. Techn. 7, 511 (1955).

phatischen Resten ist die Einhaltung eines bestimmten Temperaturintervalls (70—90 °C) notwendig. Innerhalb dieser Grenzen und mit völlig trockenen Substanzen lassen sich auch Verbindungen mit aliphatischen Substituenten mit Chlorameisensäureestern umsetzen. Die Ausbeuten liegen dann bei 70%. Andernfalls erfolgt Zersetzung des gebildeten Esters und man erhält z. T. die Hydrochloride der pyridyläthylierten Amine:



So wurde bei Umsetzung von pyridyläthylertem n-Butylamin mit Chlorameisensäureäthylester eine Substanz erhalten, die sich als Hydrochlorid des N, β -(2-Pyridyl)-äthyl-n-butylamins erwies. Die Analyse ergab:

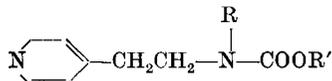
gef. Substanz		
% N	13,00	13,04
Mol.-Gew.	nach RAST 216/220	214,7
Fp.	143 °C	143 °C

Die Substanz ist halogenhaltig und wasserlöslich.

Die nach obigem Verfahren erhaltenen Stoffe wurden durch Destillation im Vakuum isoliert und gereinigt. Sie sind hochsiedende Öle von gelber Färbung, schwachem vinylpyridinartigem Geruch und scharfem, beißendem Geschmack. Bei längerem Aufbewahren tritt zunehmende Dunkelfärbung unter gleichzeitiger Verharzung ein.

6. Reaktion von N, β -(4-Pyridyl)-äthylamin mit Chlorameisensäureestern

4-Vinylpyridin entspricht in seinem reaktiven Verhalten nach unseren Erfahrungen in vielem dem 2-Vinylpyridin. Zumeist benötigt man jedoch kräftigere Bedingungen. Diese Erkenntnis bestätigte sich im Falle der Darstellung der N, β -(4-Pyridyl)-äthyl-N-alkylcarbamidsäureester:



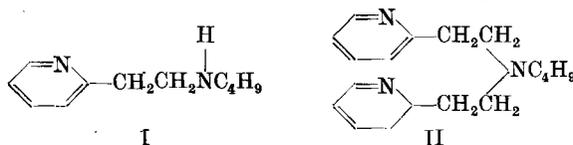
Der direkten Reaktion war auch hierbei trotz Anwendung verschiedener Katalysatoren kein Erfolg beschieden. Es traten die gleichen Erscheinungen auf, wie mit 2-Vinylpyridin weiter oben beschrieben wurde.

Die Umsetzung der pyridyläthylierten Amine³⁾ mit Chlorameisensäureestern trat jedoch ohne wesentliche Schwierigkeiten ein. Während der Reaktion wurde eine lebhafte Grünfärbung beobachtet.

Diese Carbamidsäureester stellen farblose bis gelblich gefärbte Öle von scharfem Geschmack und begrenzter Haltbarkeit dar.

7. Verhältnisse bei der Kondensation von n-Butylamin mit 2-Vinylpyridin

Im Zusammenhang mit dem für die Gewinnung der Pyridyläthylcarbamidsäureester benötigten N, β -(2-Pyridyl)-äthyl-n-butylamin wurde die Abhängigkeit der Ausbeute an Mono- (I) und Di-Kondensationsprodukt (II) von Temperatur, Reaktionszeit und Katalysatormenge studiert.



a) Einfluß der Katalysatormenge

2-Vinylpyridin und n-Butylamin wurden im Molverhältnis 1:1 eingesetzt. Die Temperatur betrug während der Untersuchung 80 °C, die Reaktionszeit 5 Stunden. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tab. 2 und Kurve zusammengefaßt:

Tabelle 2

Katalysatormenge (CH ₃ COOH) auf 0,09 Mol 2-Vinylpyridin	Ausbeute an Monoprod. %	Ausbeute an Diprod. %
0,08 Mol	47,5	43,4
0,24 Mol	56,3	34,5
0,80 Mol	77,3	15,0

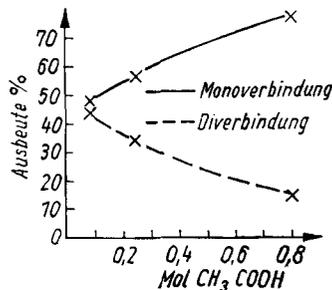


Abb. 1

Mit steigender Katalysatormenge sinkt also die Ausbeute an Diprodukt, folglich wächst der Anteil der Monoverbindung.

b) Einfluß der Reaktionszeit

Die Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Mono- und Diprodukt wurde ebenfalls bei gleichmolarem Einsatz der Ausgangsstoffe und Essigsäure als Katalysator untersucht. Katalysatormenge: 0,04 Mol CH₃COOH auf 0,045 Mol 2-Vinylpyridin. Reaktionstemperatur: 80 °C.

Der Anteil an Dikondensationsprodukt steigt mit längerer Reaktionszeit an. Die Menge an Monoprodukt sinkt dabei. Der Einfluß ist bei längerer Reaktionszeit nicht sehr stark ausgeprägt.

³⁾ E. PROFFT, J. prakt. Chem. [4], H. 1—2 (1956).

Tabelle 3

Reaktionszeit Stunden	Ausbeute an Monoprod. %	Ausbeute an Diprod. %
1	53,6	20,9
3	50,0	41,1
5	48,0	43,4
10	44,2	46,7

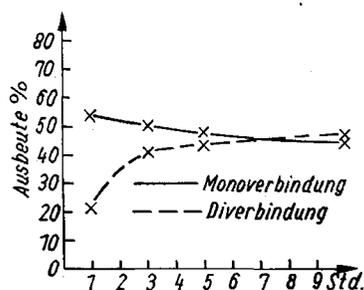


Abb. 2

c) Einfluß der Reaktionstemperatur

Zur weiteren Charakterisierung des Gleichgewichtes wurde noch das Verhalten bei unterschiedlichen Temperaturen verfolgt. Als Katalysator wurde wiederum Essigsäure verwendet. Das Molverhältnis 2-Vinylpyridin/n-Butylamin betrug ebenfalls 1:1.

Katalysatormenge: 0,04 Mol auf 0,045 Mol 2-Vinylpyridin. Reaktionszeit: 5 Stunden.

Tabelle 4

Temperatur °C	Ausbeute an Monoprod. %	Ausbeute an Diprod. %
24	21,4	20,8
50	29,8	23,7
80	48,0	43,4
149	41,9	31,4

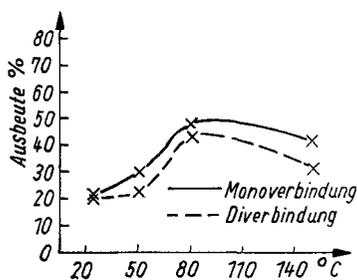


Abb. 3

Die Temperatur hat keinen besonderen Einfluß auf die Bildung von Mono- oder Diprodukt. Die Ausbeute an beiden wächst mit steigender Temperatur ziemlich gleichmäßig. Das Absinken der Ausbeute bei hoher Temperatur ist im wesentlichen auf Polymerisation des 2-Vinylpyridins vor dem Eintritt in die eigentliche Reaktion zurückzuführen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Das Gleichgewicht zwischen Mono- und Diprodukt bei der 2-Pyridyläthylierung des n-Butylamins (vermutlich auch anderer primärer Amine) ist besonders durch die Katalysatormenge zu beeinflussen. Die Ausbeute an Monoverbindung steigt mit derselben Temperatur und Reaktionszeit üben in diesem Zusammenhang keine bedeutende Rolle aus. Bei Temperaturen über 140 °C sinkt die Ausbeute ab.

Experimenteller Teil

N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-N-phenyl-N'-phenylharnstoff

N,N'-Diphenylharnstoff, 2-Vinylpyridin und Essigsäure (Molverhältnis 1:1,5:1) werden 6 Stunden unter Rückfluß bei 100 °C erwärmt. Bei der Vakuumdestillation wird ein gelbes Öl erhalten, das zu Kristallen erstarrt.

Kp.₁₂: 171°C; Fp. 109°C.C₂₀H₁₉N₃O (317,38) ber.: C 75,68; H 6,03; N 13,24;
gef.: C 75,45; H 6,08; N 12,87.**N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-N-phenylcarbamidsäureester**

In N,β-(2-Pyridyl)-äthylanilin wird unter schwachem Erwärmen ein Überschuß des jeweiligen Chlorameisensäureesters eingetropft. Unter starker Wärmeentwicklung entweicht Chlorwasserstoff. Es wird noch 20 Minuten unter Rühren erhitzt und anschließend durch Vakuumdestillation getrennt. Die Substanzen stellen gelbe Öle dar, löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform. Sie neigen bei längerer Aufbewahrung zur Verharzung.

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-äthyl-	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	270,3	Kp. ₁₃ : 161	80,2	10,36	10,96
-n-propyl-	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	284,35	Kp. ₂₀ : 191	74,8	9,85	9,80
-i-propyl-	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	284,35	Kp. ₁₂ : 210	70,2	9,85	9,80
-n-butyl-	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	298,37	Kp. ₁₂ : 224	78,2	9,39	9,39
-n-amyl-	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	312,41	Kp. ₁₁ : 231	68,9	8,97	8,89

N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-N,p-toluylcarbamidsäureester

Analog obigem Verfahren, ausgehend von N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-p-toluidin.

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-i-propyl-	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	298,3	Kp. ₁₂ : 184	76,3	9,39	9,22
-n-butyl-	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	312,3	Kp. ₁₂ : 230	71,4	8,97	8,71

N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-N,α-naphthylcarbamidsäureester

Darstellung wie oben. Isolierung und Reinigung geschahen durch Vakuumdestillation. Die Substanzen sind sehr zähe Öle.

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-äthyl-	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	320,3	Kp. ₁₂ : 158	65,1	8,74	9,09
-n-butyl-	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	348,3	Kp. ₁₂ : 187	73,7	8,04	8,27

N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-N-o-methoxyphenylcarbamidsäureester

Die Darstellung erfolgte aus N,β-(2-Pyridyl)-äthyl-o-anisidin und Chlorameisensäureestern. Sie besitzen die gleichen Eigenschaften wie die oben erwähnten Substanzen.

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-äthyl-	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	300,3	Kp. ₁₆ : 131	81,7	9,33	9,33
-n-butyl-	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	328,3	Kp. ₁₅ : 146	75,2	8,53	8,78

N, β -(2-Pyridyl)-äthyl-N,n-butylcarbamidsäureester

Sie werden dargestellt wie vorstehend; die Temperatur soll während der Reaktion nicht über 90 °C steigen. Vollkommen trockene Substanzen sind erforderlich. Die Isolierung und Reinigung erfolgten durch Vakuumdestillation.

Die Verbindungen stellen gelb gefärbte Öle dar, die in Alkohol, Aceton und Chloroform gut löslich sind.

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-n-propyl-	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	264,3	Kp. ₁₁ : 130	70,2	10,60	10,52
-i-propyl-	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	264,3	Kp. ₁₄ : 138	75,4	10,60	10,68
-n-butyl-	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	278,4	Kp. ₁₃ : 148	76,1	10,06	9,12

N, β -(4-Pyridyl)-äthyl-N-phenylcarbamidsäureester

Sie wurden durch Einwirken von Chlorameisensäureestern auf N, β -(4-Pyridyl)-äthyl-n-butylamin dargestellt. Nach der Reaktion wurde noch einige Zeit erwärmt. Die Substanzen wurden durch Vakuumdestillation isoliert und gereinigt: Farblose bis gelb gefärbte Öle, die sich bei längerem Aufbewahren zersetzen.

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-äthyl-	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	270,3	Kp. ₁₂ : 134	40,7	10,36	10,19
-n-propyl-	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	284,3	Kp. ₁₂ : 158	42,2	9,85	9,84

N, β -(4-Pyridyl)-äthyl-N,n-butylcarbamidsäureester

Ester	Summenformel	Molgew.	Kp. °C	Ausbeute %	N % ber.	N % gef.
-äthyl-	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	250,3	Kp. ₁₃ : 111	32,4	11,14	11,24
-n-propyl-	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	264,3	Kp. ₁₄ : 123	53,7	10,60	10,43

N, β -(2-Pyridyl)-äthyl- ϵ -caprolactam

ϵ -Caprolactam und 2-Vinylpyridin werden im Molverhältnis 1,5:1 mit 0,30 Mol Essigsäure 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum destilliert.

Gelbes Öl Kp.₁₂: 164 °C.

C₁₃H₁₈N₂O (218,3) ber.: N 12,83; gef.: N 11,76⁴).

⁴) Auch bei Wiederholung kein besserer Wert erzielbar.

Di-[β -(2-Pyridyl)-äthyl]-n-butylamin

2-Vinylpyridin und n-Butylamin werden im Molverhältnis 1:1 mit Essigsäure als Katalysator (0,08 Mol CH_3COOH /0,09 Mol Vinylpyridin) bei 80°C 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließende Vakuumdestillation ergibt ein gelbes Öl, $K_{p,12}$: 136°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3$ (283,4) ber.: N 14,83; gef.: N 14,40.

Daneben entsteht das bekannte N, β -(2-Pyridyl)-äthyl-n-butylamin.

Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Dezember 1963.