

Äther nach. Ausb. 3.6 g (83 % d. Th.). Aus Eisessig umkristallisiert, erhält man fast farblose, kleine Stäbchen vom Schmp. 211° (Zers.).

$C_{19}H_{20}N_4O_4S_2$ (432.5) Ber. N 12.95 S 14.83 Gef. N 13.27 S 14.32

Dihydrochlorid: *Ih* wird einige Min. in konz. Salzsäure gekocht. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag bildet farblose Nadelbüschel, die bei 160–161° (Zers.) schmelzen.

$C_{19}H_{20}N_4O_4S_2 \cdot 2HCl$ (505.4) Ber. Cl 14.03 N 11.09 Gef. Cl 14.00 N 10.83

Diacetylverbindung: Das *Dihydrochlorid* von *Ih* wird in *Acetanhydrid* $1\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich die anfangs rötliche Lösung aufhellt. I. Vak. auf die Hälfte eingengt, scheidet sich beim Abkühlen ein Kristallbrei ab, der, aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, farblose, schief abgeschnittene Stäbchen vom Schmp. 146° bildet.

$C_{23}H_{24}N_4O_6S_2$ (516.6) Ber. N 10.85 S 12.41 Gef. N 10.73 S 12.48

4-Methyl-4'-phenyl-5,5'-dicarbäthoxy-azothiazol-(2,2') (*IIIh*): Das *Dihydrochlorid* von *Ih* wird wie üblich mit *Natriumnitrit*-Lösung oxydiert. Der hierbei entstehende rote Niederschlag bildet, aus Äthanol umkristallisiert, rote Nadeln vom Schmp. 156° (Zers.).

$C_{19}H_{18}N_4O_4S_2$ (430.5) Ber. C 53.01 H 4.21 N 13.02 S 14.90
Gef. C 52.90 H 3.97 N 13.35 S 14.92

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und KURT KLEMM

Säureamid-Reaktionen XVI¹⁾

Selbstkondensation *N,N*-disubstituierter Säureamide

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

(Eingegangen am 4. März 1959)

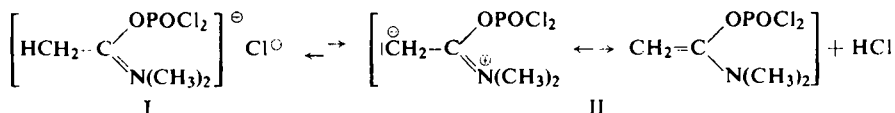
N,N-Dimethylamide erleiden unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid eine Selbstkondensation zu β -Ketosäure-dimethylamiden. Der Konstitutionsbeweis wird durch Synthesen über die entsprechenden Ketene sowie durch Ketonspaltung erbracht.

Wir haben kürzlich²⁾ über die Konstitution des Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid-Adduktes sowie über die Umsetzung *N,N*-disubstituierter Säureamide zu Amidinen und Formylamidrazonen in Gegenwart von Phosphoroxychlorid berichtet. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Selbstkondensation *N,N*-disubstituierter Säureamide zu β -Ketosäure-dimethylamiden ebenfalls unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid.

¹⁾ XV. Mittel.: H. BREDERECK, R. GOMPPER und D. BITZER, Chem. Ber. **92**, 1139 [1959]. In Erweiterung der bisherigen Bezeichnung „Formamid-Reaktionen“ fassen wir, beginnend mit dieser Mitteilung, die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe künftig unter der Bezeichnung „Säureamid-Reaktionen“ zusammen.

²⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER, K. KLEMM und H. REMPFER, Chem. Ber. **92**, 837 [1959].

Das Addukt aus *N,N*-Dimethyl-acetamid und Phosphoroxychlorid (I) äußert, wie auch unsere Amidin- und Formylamidrazon-Synthesen zeigen, eine erhöhte Reaktionsbereitschaft gegenüber nucleophilen Verbindungen. Gleichzeitig besitzt die α -ständige CH_2 -Gruppe — bedingt durch den induktiven Effekt der auf Sauerstoff und Stickstoff verteilten positiven Ladung und die Mesomeriestabilisierung der nach Abspaltung eines Protons bzw. Chlorwasserstoffs verbleibenden Base II — eine besondere Reaktivität:



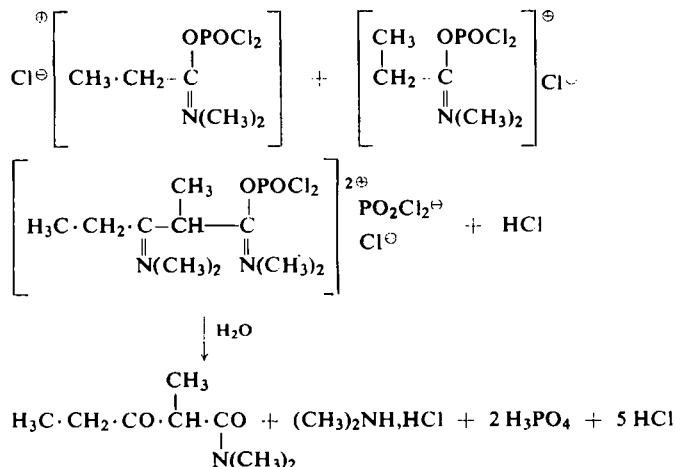
Es schien daher möglich, durch nucleophilen Angriff des Carbeniat-C-Atoms von II auf das Zentral-C-Atom des Komplexes I unter gleichzeitiger Eliminierung des PO_2Cl_2 -Ions eine neue C—C-Bindung zu schaffen.

Gibt man eine benzolische Lösung von Phosphoroxychlorid (1 Mol) zu einer Lösung von *N,N*-Dimethyl-acetamid (1 Mol) in Benzol und führt die Umsetzung bei mäßiger Temperatur (70°) durch, so erhält man in guter Ausbeute (74%) Acetessigsäure-dimethylamid.

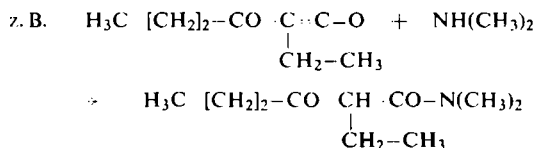
Entsprechend gelingt die Darstellung von α -Propionyl-propionsäure-*N,N*-dimethylamid (52.2%) aus *N,N*-Dimethyl-propionsäureamid, α -Butyryl-buttersäure-*N,N*-dimethylamid (61%) aus *N,N*-Dimethyl-butyramid, α -Valeryl-valeriansäure-*N,N*-dimethylamid (60%) aus *N,N*-Dimethyl-valeriansäureamid, α -Caproyl-capronsäure-*N,N*-dimethylamid (61%) aus *N,N*-Dimethyl-capronsäureamid und α -Caprinyl-caprinsäure-*N,N*-dimethylamid (57%) aus *N,N*-Dimethyl-caprinsäureamid.

Mit Ausnahme des Acetessigsäure-dimethylamids sind alle aufgeführten Umsetzungen nur einmal durchgeführt worden, eine Verbesserung der Ausbeuten dürfte wohl in jedem Falle möglich sein.

Den Reaktionsablauf formulieren wir am Beispiel der Synthese des α -Propionyl-propionsäure-*N,N*-dimethylamids:



Die vorstehend beschriebene Kondensation ist mit der Darstellung der β -Diketone aus Ketonen, Acetanhydrid und Bortrifluorid nach MEERWEIN³⁾ vergleichbar. Den Konstitutionsbeweis für die erhaltenen Verbindungen haben wir an einigen Beispielen durch Synthese über die entsprechenden Ketene⁴⁾ sowie durch Ketonspaltung erbracht. Diketen, Butyryl-äthylketen und Valeryl-propylketen führten wir jeweils mit Dimethylamin in absol. Äther in die entsprechenden Dimethylamide über, die sich mit den durch Selbstkondensation erhaltenen Verbindungen als identisch erwiesen.



Die nach der Phosphoroxychlorid- und der Ketten-Methode erhaltenen Ausbeuten waren berechnet auf Säurechlorid als Ausgangsprodukt -- ungefähr die gleichen.

Die Ketonspaltung des α -Butyryl-buttersäure-*N,N*-dimethylamids ergab erwartungsgemäß Heptanon-(4) (85%), die des α -Valeryl-valeriansäure-*N,N*-dimethylamids Nonanon-(5) (74%) und des α -Caproyl-capronsäure-*N,N*-dimethylamids Undecanon-(6) (77%).

Mit der vorstehend beschriebenen Selbstkondensation unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid ist nunmehr neben der bekannten Methode der Esterkondensation eine neue Möglichkeit zur Darstellung von β -Ketonsäurederivaten gegeben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Phosphoroxychlorid-Methode

Acetessigsäure-dimethylamid: Einer Lösung von 57.5 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol läßt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 32.7 g *N,N*-Dimethylacetamid, gelöst in 50 ccm absol. Benzol, zutropfen, erhitzt 6–7 Stdn. unter Rückfluß (80°) und erwärmt nach Abdestillieren des Lösungsmittels den Rückstand i. Vak. noch 2 Stdn. auf 70–80°. Nach Zugabe von 500 ccm Benzol zu dem viskosen Rückstand werden unter Rühren und Kühlen 30 ccm eiskaltes Wasser, danach eine Lösung von 30 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser tropfenweise zugegeben, 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen gelassen und 50 g wasserfreies, pulverisiertes Natriumcarbonat langsam eingetragen. Das ausgeschiedene Salzgemisch wird kräftig durchgerührt, die benzolische Schicht dekantiert, der Rückstand noch zweimal mit je 200 ccm Benzol digeriert, die vereinigten Benzol-Lösungen über Natriumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Durch Destillieren des Rückstandes 0.8 g Vorlauf, Sdp.₁₂ bis 105°, *n*_D²⁰ 1.4449, 18.1 g (75% d. Th.) *Acetessigsäure-dimethylamid*, Sdp.₁₂ 105–118°, *n*_D²⁰ 1.4698, nach nochmaliger Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen Sdp.₁₀ 109°, *n*_D²⁰ 1.4710.

C₆H₁₁NO₂ (129.2) Ber. C 55.79 H 8.58 N 10.85 Gef. C 55.41 H 8.62 N 11.27

Die Substanz ist wasserlöslich, gibt mit Eisen(III)-chlorid charakteristische violettrote Färbung und färbt sich bei Raumtemperatur allmählich gelb.

³⁾ H. MEERWEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 411 [1933]; H. Meerwein und D. VOSSEN, J. prakt. Chem. [2] **141**, 149 [1934]. ⁴⁾ J. C. SAUER, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2444 [1947].

α -Propionyl-propionsäure-N,N-dimethylamid: Aus 40.8 g *N,N*-Dimethyl-propionsäureamid in 50 ccm absol. Benzol und 57.5 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol wie vorstehend. Ausb. 9.8 g Vorlauf, Sdp.₁₂ bis 84°, n_D^{20} 1.4442, 16.4 g (52% d. Th.) *α -Propionyl-propionsäure-N,N-dimethylamid*, Sdp._{0.65} 70–80°, n_D^{20} 1.4620, nach nochmaliger Destillation über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne Sdp._{0.12} 51–53°, n_D^{20} 1.4612.

$C_8H_{15}NO_2$ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 61.11 H 9.50 N 9.35

α -Butyryl-buttersäure-N,N-dimethylamid: Aus 43.2 g *N,N*-Dimethyl-buttersäureamid in 50 ccm absol. Benzol und 57.5 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol wie vorstehend. Ausb. 4.6 g Vorlauf, Sdp.₁₂ bis 130°, n_D^{20} 1.4503, 21.3 g (62% d. Th.) *α -Butyryl-buttersäure-N,N-dimethylamid*, Sdp.₁₂ 130–135°, n_D^{20} 1.4599, nach nochmaliger Destillation über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne Sdp._{0.001} 63°, n_D^{20} 1.4592.

$C_{10}H_{19}NO_2$ (185.3) Ber. C 64.83 H 10.34 N 7.56 Gef. C 64.57 H 10.23 N 7.68

α -Valeryl-valeriansäure-N,N-dimethylamid: Aus 48.4 g *N,N*-Dimethyl-valeriansäureamid in 50 ccm absol. Benzol und 57.5 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol wie vorstehend. Ausb. 1.5 g Vorlauf, Sdp._{0.005} bis 70°, n_D^{20} 1.4531, 24.2 g (61% d. Th.) *α -Valeryl-valeriansäure-N,N-dimethylamid*, Sdp._{0.003} 70–80°, n_D^{20} 1.4596, nach nochmaliger Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne Sdp._{0.05} 100°, n_D^{20} 1.4598.

$C_{12}H_{23}NO_2$ (213.3) Ber. C 67.56 H 10.87 N 6.57 Gef. C 67.22 H 10.94 N 6.74

α -Caprynyl-caprinsäure-N,N-dimethylamid: Aus 39.8 g *Caprinsäure-N,N-dimethylamid* in 50 ccm absol. Benzol und 30.6 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol wie vorstehend. Ausb. 20.2 g (57% d. Th.) Rohprodukt, Sdp._{1.1–0.2} 170–190°, n_D^{20} 1.4631. Bei der Destillation geht eine kristallisierende Substanz mit über, die abfiltriert wird. Das Filtrat wird nochmals destilliert. Sdp._{0.005} 156–157°, n_D^{20} 1.4632.

$C_{22}H_{43}NO_2$ (353.6) Ber. C 74.73 H 12.26 N 3.96 Gef. C 75.15 H 12.13 N 4.80

3.2 g Filtrerrückstand werden zweimal aus wenig Methanol umkristallisiert, wachsweiße Blättchen von *Di-n-nonylketon* (Caprinon) Schmp. 59°, Lit.⁵⁾: 58°.

$C_{19}H_{38}O$ (282.5) Ber. C 80.78 H 13.56 Gef. C 80.60 H 13.55

α -Caproyl-capronsäure-N,N-dimethylamid: Aus 37.7 g *Capronsäure-N,N-dimethylamid* in 50 ccm absol. Benzol und 38.3 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol wie vorstehend, jedoch Hydrolyse mit 20 ccm Wasser, 20 g Natriumhydroxyd in 35 ccm Wasser und 30 g Natriumcarbonat. Ausb. 4.4 g Vorlauf, Sdp._{0.01} bis 104°, n_D^{20} 1.4528, 18.4 g (58% d. Th.) *α -Caproyl-capronsäure-N,N-dimethylamid*, Sdp._{0.01} 105–117°, n_D^{20} 1.4528, nach nochmaliger Destillation über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne Sdp._{0.005} 99–101°, n_D^{20} 1.4614.

$C_{14}H_{27}NO_2$ (241.4) Ber. C 69.66 H 11.28 N 5.80 Gef. C 69.18 H 11.35 N 6.31

Keten-Methode

Acetessigsäure-dimethylamid: In eine auf –20° gekühlte Lösung von 122 g wasserfreiem, flüssigem *Dimethylamin* in 450 ccm absol. Äther läßt man unter starkem Rühren und Feuchtigkeitsschluß 190 g frisch destilliertes *Diketen* innerhalb von 1½–2 Stdn. eintropfen, wobei die Temperatur –10° nicht übersteigen darf. Nach 3 stdg. Rühren wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, danach der Äther abdestilliert und der Rückstand destilliert. Ausb. 18.5 g Vorlauf, Sdp.₁₁ bis 108°, n_D^{20} 1.4590, 244 g (84% d. Th.) *Acetessigsäure-dimethylamid*, Sdp.₁₁ 108–116°, n_D^{20} 1.4725, nach nochmaliger Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne Sdp.₁₀ 109°, n_D^{20} 1.4710.

$C_6H_{11}NO_2$ (129.2) Ber. C 55.79 H 8.58 N 10.85 Gef. C 55.41 H 8.62 N 11.27

5) F. GRIMM, Liebigs Ann. Chem. 157, 270 [1871].

α-Butyryl-buttersäure-N.N-dimethylamid: Einer auf -30° gekühlten Lösung von 15.0 g wasserfreiem, kondensiertem *Dimethylamin* in 150 ccm absol. Äther läßt man wie vorstehend 38 g *Butyryl-äthylketen* zutropfen. Nach Entfernen der Kühlung läßt man das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen, erhitzt eine Stde. unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand. Ausb. 38.7 g (78% d. Th.), Sdp._{0.04} 78–79°, n_D^{20} 1.4594.

α-Valeryl-valeriansäure-N.N-dimethylamid: Aus 18.0 g wasserfreiem, kondensiertem *Dimethylamin* in 150 ccm absol. Äther und 38.6 g *Valeryl-propylketen*, gelöst in 60 ccm absol. Äther wie vorstehend. Ausb. 43 g (88% d. Th.), Sdp.₂ 130–140°, nach nochmaliger Destillation Sdp._{0.04} 105°, n_D^{20} 1.4600.

Ketonspaltung

Heptanon-(4): 18.5 g *α-Butyryl-buttersäure-N.N-dimethylamid* werden mit 100 ccm Schwefelsäure (50 Gew.-%) $3\frac{1}{2}$ Stdn. am absteigenden Kühler im Ölbad (160–180°) erhitzt; das Keton geht z. T. mit Wasserdampf über. Der Rückstand wird in Eiswasser gegossen, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Dieselbe Ätherlösung wird zum Ausschütteln des Destillates verwendet und nach Neutralisieren mit Natriumcarbonatlösung über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand destilliert. Ausb. 9.6 g (84% d. Th.), Sdp.₇₆₀ 142–144°, Lit.⁶⁾: Sdp.₇₇₀ 143–144°.

$C_7H_{14}O$ (114.2) Ber. C 73.63 H 12.36 Gef. C 73.80 H 12.48

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 71–72 (aus Äthanol).

$C_{13}H_{18}N_4O_4$ (294.3) Ber. C 53.05 H 6.16 N 19.04 Gef. C 52.78 H 5.77 N 19.46

Nonanon-(5): Aus 21.3 g *α-Valeryl-valeriansäure-N.N-dimethylamid* und 100 ccm Schwefelsäure (50 Gew.-%) wie vorstehend. Ausb. 10.5 g (74% d. Th.), Sdp.₁₂ 69–70°, n_D^{20} 1.4197, Lit.⁷⁾: Sdp. 181–182°.

$C_9H_{18}O$ (142.2) Ber. C 75.99 H 12.76 Gef. C 75.11 H 12.68

Undecanon-(6): Aus 17.0 g *α-Caproyl-capronsäure-N.N-dimethylamid* und 80 ccm Schwefelsäure (50 Gew.-%) wie vorstehend. Ausb. 9.3 g (77% d. Th.), Sdp.₁₂ 98–99°, Lit.⁶⁾: Sdp.₁₆ 107–108°, n_D^{20} 1.4281, Lit.⁸⁾: n_D^{20} 1.4292.

$C_{11}H_{22}O$ (170.3) Ber. C 77.58 H 13.02 Gef. C 77.77 H 13.02

⁶⁾ G. G. HENDERSON, J. A. R. HENDERSON und I. M. HEILBRON, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 887 [1914].

⁷⁾ R. H. PICKARD und J. KENYON, J. chem. Soc. [London] 101, 629 [1912].

⁸⁾ K. HESS und R. BAPPERT, Liebigs Ann. Chem. 441, 151 [1925].