

Reaktionen mit Dimethylformamid, 2. Mitt.:

Über die Bildung von Carbonsäuredimethylamiden

Von

Hellmuth Schindlbauer

Aus dem Institut für chemische Technologie organischer Stoffe
der Technischen Hochschule Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 4. März 1969)

Die Darstellung von Carbonsäuredimethylamiden aus der freien Säure, P_2O_5 und Dimethylformamid (*DMF*) wurde näher untersucht und die Anhydridzwischenstufe auch bei Hydroxyarylcarbonsäuren mit Hilfe der IR-Spektroskopie nachgewiesen. Einige neue Carbonsäuredimethylamide werden beschrieben. Es konnte auch gezeigt werden, daß substituierte Benzoesäuren, deren Umsetzung bei Normaldruck nicht gelang, unter Druck auf einfache Weise ebenfalls in die Amide übergeführt werden können.

Reactions with Dimethylformamide, II: Formation of Carboxylic Acid N,N-Dimethylamides

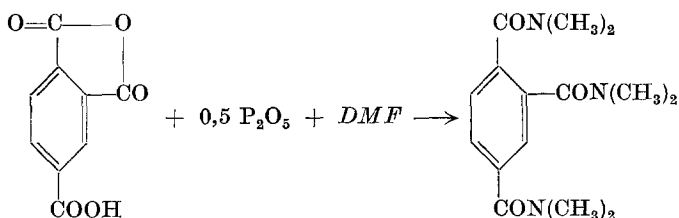
The preparation of carboxylic acid N,N-dimethylamides from the free acid, P_2O_5 , and dimethylformamide (*DMF*) was further investigated. It was shown by IR spectroscopy that the anhydride is an intermediate also for hydroxyaryl carboxylic acids. The preparation of some new carboxylic acid dimethylamides is described. Substituted benzoic acids, not reacting at normal pressure, gave the amides when higher pressures were applied.

Kürzlich konnte über eine sehr einfache Darstellung von Carbonsäuredimethylamiden durch Erhitzen der Carbonsäure mit Phosphor-pentoxid in Dimethylformamid (*DMF*) berichtet werden¹. Es war dort

¹ H. Schindlbauer, Mh. Chem. **99**, 1799 (1968).

die Vermutung ausgesprochen worden, daß das P_2O_5 mit der Säure zuerst zum Säureanhydrid reagiert, welches dann durch Umsetzung mit *DMF* das Carbonsäuredimethylamid ergibt. Überraschend war vor allem, daß diese Umsetzung auch bei aromatischen Hydroxysäuren mit guten Ausbeuten verläuft, von denen meist keine Anhydride bekannt sind.

Eine neue interessante Umsetzung war die des Trimellitsäureanhydrids mit P_2O_5 im Molverhältnis 1 : 0,5. Die Phosphorpentoxidmenge war nur für eine Carboxylgruppe berechnet, trotzdem ist das noch nicht beschriebene Trimellitsäuretri-(dimethylamid) entstanden:



Einen weiteren interessanten Reaktionsverlauf zeigte die Umsetzung von Salicylsäure in *DMF* mit P_2S_5 ; dabei entstand Salicylsäuredimethylamid und Dimethylthioformamid. Es ist bekannt, daß das P_2S_5 rasch mit *DMF* unter Bildung des Dimethylthioformamids reagiert; dabei findet ein Schwefel—Sauerstoff-Austausch statt und das entstandene P_2O_5 gibt dann die Möglichkeit zur Salicylsäuredimethylamidbildung.

Die Ausbeuten an dieser Verbindung variieren dabei mit der Menge an zugesetztem P_2S_5 . Während in Xylollösung aus Säureamiden und P_2S_5 die Thioamide erhalten werden², waren diese Produkte bei der Reaktion in *DMF* nicht zu finden, da P_2S_5 sofort vom *DMF* verbraucht wird. Erst dann entsteht in einer langsameren Reaktion mit Hilfe des gebildeten P_2O_5 das Säuredimethylamid.

Zum Beweis der Anhydridzwischenstufe bei der Umsetzung einer Carbonsäure mit *DMF* und P_2O_5 wurden spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurde zuerst eine Eichkurve für die quantitative Bestimmung von Benzoesäureanhydrid in *DMF* aufgestellt. Als besonders geeignet dafür hat sich die C=O-Valenzschwingung des Anhydrids bei 1792 cm^{-1} erwiesen. Die zweite für Anhydride charakteristische Bande liegt beim Benzoesäureanhydrid etwa bei 1725 cm^{-1} und steht in diesem Fall für eine Auswertung nicht zur Verfügung, da sie von einer Bande des *DMF* überdeckt wird. Wie Abb. 1 zeigt, nimmt die

² *Hiroyoshi Yamaguchi*, Chem. pharm. Bull. **16**, 448 (1968); Chem. Zbl. **139**, 62—342 (1968).

Anhydridbande beim Erhitzen des Benzoesäureanhydrids in *DMF* ab und verschwindet schließlich. Die quantitative Auswertung der Banden zeigt, daß bei einem Anfangsgehalt von 28 Gew. % Benzoesäureanhydrid im *DMF* beim Erhitzen auf Siedetemperatur des *DMF* (154°) nach 5 Min. der Anhydridgehalt auf 18%, nach 10 Min. auf 7% und nach 20 Min. auf etwa 1,75 Gew. % gesunken ist. Nach rund 30 Min. war weitgehend alles Anhydrid zum Benzoesäuredimethylamid umgesetzt. Dieses letztere Produkt absorbiert im Bereich der Anhydridschwingung ebenfalls nicht, so daß auch dadurch keine Schwierigkeit bei der Auswertung eintritt.

Die Umsetzung aromatischer Hydroxysäuren wurde am Beispiel der Salicylsäure näher untersucht. Während P_2O_5 in *DMF* auch bei höherer Temperatur kaum löslich ist, bewirkt die Anwesenheit von Salicylsäure, daß das Gemisch beim Erwärmen auf etwa 80° klar wird. Beim weiteren Erhitzen bildet sich zunehmend das Salicylsäuredimethylamid. Auch hier deutet im IR-Spektrum eine Bande bei 1752 cm^{-1} , die beim Erwärmen entsteht und mit zunehmender Reaktionsdauer wieder verschwindet, ganz deutlich auf die intermediäre Bildung eines Salicylsäureanhydrids (Abb. 2). Die Verschiebung dieser anhydridischen $C=O$ -Valenzschwingung gegenüber dem Benzoesäureanhydrid dürfte durch die benachbarte Hydroxylgruppe verursacht sein, da sie auch bei den freien Säuren zu beobachten ist:

$\nu C=O$ (in cm^{-1}):

Benzoesäure 1695^a

Salicylsäure 1662^a

^a In KBr

Benzoesäureanhydrid 1792^b

Salicylsäureanhydrid 1752^b

^b In *DMF*

Mit den in Abb. 2 gezeigten Spektrenausschnitten dürfte die intermediäre Bildung von Anhydriden auch bei den Hydroxysäuren ziemlich eindeutig bewiesen sein.

In der Folge wurde auch die Darstellung zweier Hydroxycarbonsäuredimethylamide der Naphthalinreihe versucht. Sowohl aus der 2-Hydroxynaphthalin-1- als auch aus der 2-Hydroxynaphthalin-3-carbonsäure sind in *DMF* mit P_2O_5 in rund 70% Ausbeute die entsprechenden Dimethylamide durch 10stdg. Erhitzen auf Siedetemperatur erhalten worden. Eine Umsetzung der Gallussäure ist auf diesem Wege allerdings nicht gelungen. Interessant war die Ausführung des Versuches an der Naphthalsäure. Die übliche Reaktionsdurchführung ergab nur das Naphthalsäureanhydrid. Zwar ist die Bildung dieses Anhydrids aus der freien Säure durch einfaches Erhitzen auf 140—150° bekannt, doch setzen sich ja die Anhydride viel leichter mit *DMF* zum Säuredimethylamid um. Vielleicht kann die erhöhte Stabilität gerade dieses Anhydrids das Ausbleiben der Umsetzung

erklären. Eine solche trat jedoch ein, wenn im Autoklaven bei 200° und rund 100 atü gearbeitet wurde. Auf diesem Wege konnte mit etwa 70%

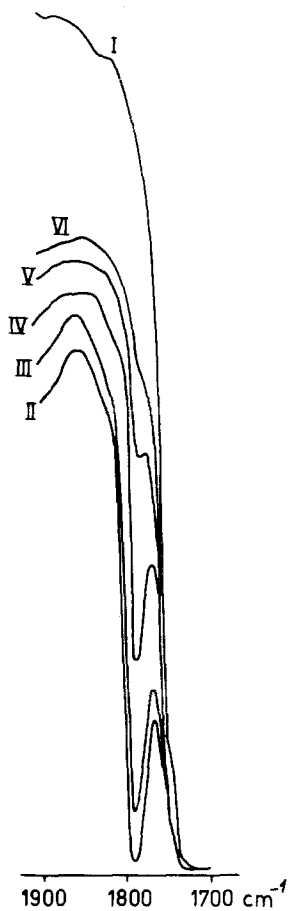


Abb. 1.

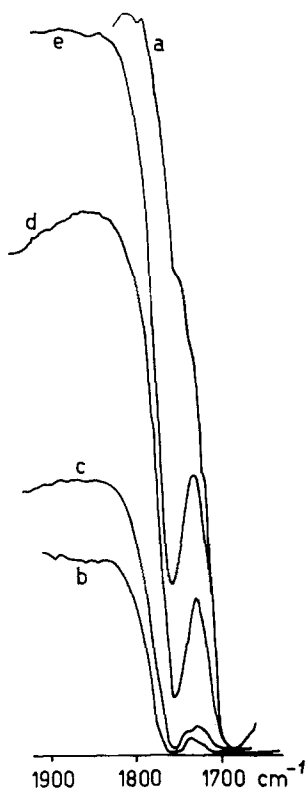


Abb. 2.

Abb. 1. Reaktion von Benzoesäureanhydrid mit *DMF*. IR-Aufnahme, Schichtdicke 0,05 mm

Abb. 2. Reaktion von Salicylsäure mit *DMF* und P_2O_5 . IR-Aufnahme, kapillare Schichtdicke

- | | |
|--|---|
| I Reines <i>DMF</i> | a <i>DMF</i> und Salicylsäure |
| II 1 Mol Benzoesäureanhydrid
und 8 Mol <i>DMF</i> , Raumtemp. | b <i>DMF</i> + Salicylsäure + P_2O_5
bei 80° |
| III Gemisch 5 Min. auf 150° | c bei 150° |
| IV Gemisch 10 Min. auf 150° | d nach 1 Stde. bei 150° |
| V Gemisch 20 Min. auf 150° | e nach 3 Stdn. bei 150° |
| VI Gemisch 30 Min. auf 150° | |

Ausbeute das Naphthalin-1,8-dicarbonsäure-N,N'-bis-(dimethylamid) isoliert werden. Allerdings kann ja hier ein anderer Bildungsmechanismus ablaufen, da beim Erhitzen von *DMF* auf solche Temperaturen teilweise Zersetzung eintritt; es entstehen dabei größere Mengen Dimethylamin. Es ist nicht auszuschließen, daß hier dieses Dimethylamin zur Bildung des Säuredimethylamids führte. Während vor Beginn des Erhitzens 30 atü N₂ aufgedrückt wurden, wies der Autoklav nach dem Abkühlen einen Druck von 70 atü und beim Abblasen einen sehr starken Geruch nach Aminen auf.

In der früheren Arbeit¹ war darauf hingewiesen worden, daß eine Umsetzung der wie folgt substituierten Benzoesäuren: 4-NO₂, 4-Cl, 4-OCH₃, 4-CH₃ und 2-CH₃ mit P₂O₅ und *DMF* nicht erzielt werden konnte. Die oben angeführte Naphthalsäurereaktion unter Druck gab nun Anlaß, auch die bisher negativ verlaufene Darstellung der Amide aus den substituierten Benzoesäuren im Autoklaven zu versuchen. Die Tab. 1 zeigt, daß auch für solche Säuredimethylamide nunmehr ein bequemer und direkter Darstellungsweg zur Verfügung steht. Aber nicht nur substituierte Benzoesäuren können unter Druck in die Dimethylamide übergeführt werden. Es gelang z. B. auch, die Zimtsäure, die bei Normaldruck nicht mit P₂O₅ und *DMF* zur Reaktion gebracht werden konnte, bei 210° und 100 atü in einer Stufe mit rund 50% Ausbeute in das Zimtsäuredimethylamid überzuführen.

Tabelle 1. Unter Druck dargestellte Carbonsäuredimethylamide
X—C₆H₄CON(CH₃)₂

Substituent X	Reaktionsbeding. Temp., °C	Druck, atü*	Ausb., % d.Th.	Säuredimethylamid Schmp., °C	Sdp., °C/Torr	Lit.
4-NO ₂	185	80	52	97—98		3
4-CH ₃	180	75	51		138—140/10**	4
	210	100	73,5	40—41,5	146—146,5/10	
	240	130	40	37—39		
3-CH ₃	210	100	74,4		144/10	4
2-CH ₃	210	100	83,5		137,5—138/10	4
4-OCH ₃	210	100	61		182—183/13	5

* Es wurden immer 30 atü N₂ aufgedrückt. Die Reaktionsdauer betrug durchwegs 10 Stdn.

** Noch mit Tolylsäure verunreinigt.

³ A. V. Kirsanov und Yu. M. Zolotov, J. Obschtsch. Khim. **21**, 1166 (1951); Chem. Abstr. **46**, 1969 (1952).

⁴ Van Scherpenzeel, Rec. trav. chim. Pays-Bas **20**, 157 (1901).

⁵ H. Staudinger und N. Kon, Ann. Chem. **384**, 117 (1911).

Experimenteller Teil

Trimellitsäuretri(dimethylamid)

38,4 g (0,2 Mol) Trimellitsäureanhydrid, 14,2 g P_2O_5 (0,1 Mol) und 250 ml *DMF* wurden unter Rühren 10 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, von der zähflüssigen Bodenphase abgetrennt, das *DMF* im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 178,5—180,5°. Ausb. 51,8 g = 89% d. Th.

$C_{15}H_{21}N_3O_3$. Ber. C 61,9, H 7,23, N 14,4.
Gef. C 62,3, H 7,26, N 14,3.

Salicylsäuredimethylamid und Dimethylthioformamid

69 g (0,5 Mol) Salicylsäure wurden in 300 ml *DMF* gelöst und portionenweise unter Kühlung (mit H_2O) 55,5 g (0,25 Mol) P_2S_5 eingetragen. Dabei wurde die Temp. unterhalb 60° gehalten und erst nach dem Abklingen der exothermen Reaktion langsam bis zum Siedepunkt des *DMF* aufgeheizt. Bei dieser Temp. färbte sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun. Nach 10stdg. Erhitzen wurde die rötlichbraune *DMF*-Phase von der zähflüssigen Bodenphase getrennt und das *DMF* im Vak. abdestilliert. Beim Erkalten des Rückstandes schied sich ein weißer kristalliner Feststoff aus, der, aus H_2O umkristallisiert, einen Schmp. von 165° aufwies. Sein IR-Spektrum war identisch mit dem vom Salicylsäuredimethylamid. Ausb. 54,4 g = 66% d. Th. Das Filtrat wurde im Vak. destilliert, wobei 65,4 g (= 0,735 Mol) Dimethylthioformamid erhalten wurden. Sdp.₁₄: 102,5°. Die Substanz wurde durch IR und Elementaranalyse identifiziert.

2-Hydroxynaphthalin-1-carbonsäure-N,N-dimethylamid

55 g (0,292 Mol) 2-Hydroxy-1-naphthoesäure, 50 g P_2O_5 und 250 ml *DMF* wurden wie oben 10 Stdn. zum Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten die *DMF*-Phase von der zähflüssigen Metaphosphorsäure abgetrennt. Beim Stehen kristallisierte diesmal aus dem *DMF* Dimethylaminhydrochlorid aus. Vom Filtrat wurde im Vak. das *DMF* abdestilliert und aus dem Rückstand durch Behandeln mit heißem Alkohol 44,7 g (= 71,2% d. Th.) 2-Hydroxynaphthalin-1-carbonsäuredimethylamid erhalten. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol/ H_2O wurden weiße Blättchen erhalten, die ab ca. 190° zu sublimieren beginnen und einen Schmp. von 248—249,5° aufweisen. Das IR-Spektrum zeigt keine Säurebanden.

$C_{13}H_{13}NO_2$. Ber. C 72,6, H 6,05, N 6,52.
Gef. C 72,0, H 6,11, N 6,59.

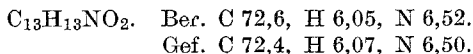
Sowohl das Acetyl- als auch das Benzoylderivat sind stark hygroskopisch. Das Benzoylderivat kann mit einiger Sorgfalt isoliert werden. Es weist im geschlossenen Rohr einen Schmp. von 129—132° auf und zeigt im IR die für dieses Derivat charakteristischen C=O-Banden bei 1792 und 1730 cm^{-1} .

$C_{20}H_{17}NO_3$. Ber. C 75,2, H 5,33, N 4,39.
Gef. C 74,3, H 5,41, N 4,29.

2-Hydroxynaphthalin-3-carbonsäure-N,N-dimethylamid

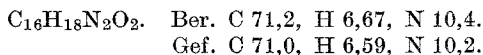
110 g (0,585 Mol) 2-Hydroxynaphthalin-3-carbonsäure und 100 g P_2O_5 wurden wie oben in 500 ml *DMF* zur Reaktion gebracht und der nach dem

Abdestillieren des *DMF* im Vak. verbleibende Rückstand aus Alkohol/ H_2O umkristallisiert. Das dabei anfallende farblose Kristallisat wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 199—201°. So wurden 91,7 g (d. i. 73% d. Th.) 2-Hydroxynaphthalin-3-carbonsäuredimethylamid erhalten.



Naphthalin-1,8-dicarbonsäure-N,N'-tetramethyldiamid

64,8 g (0,3 Mol) Naphthalsäure, 47 g (0,3 Mol) P_2O_5 und 400 ml *DMF* wurden in einem 1 l-Autoklaven mit Magnetrührung vorgelegt, 30 atü N_2 aufgedrückt und 10 Stdn. auf 200° erhitzt. Beim Aufheizen ergab sich ein Druck von 60 atü, der in 10 Stdn. auf 117 atü stieg und nach dem Abkühlen auf Raumtemp. 70 atü betrug. Aus der organischen Phase wurde das *DMF* abdestilliert, der zu einem dunklen Kuchen erstarrte Rückstand heiß in Benzol gelöst und mit Petroläther daraus das Naphthalin-1,8-dicarbonsäure-N,N'-tetramethyldiamid als farblose Kristallmasse erhalten. Schmp. 162 bis 163,5°, Ausb.: 58,0 g = 72% d. Th. ν C=O: 1650 cm^{-1} (KBr-Preßling).



Darstellung substituierter Benzoesäuredimethylamide unter Druck

Während die in Tab. 1 angeführten substituierten Benzoesäuren bei Normaldruck nicht zu den Dimethylamiden umgesetzt werden konnten, gelang die Reaktion unter Druck. Es wurde jeweils 1 Mol P_2O_5 mit 2 Mol Carbonsäure in einem Überschuß an *DMF* im Autoklaven mit Magnetrührung nach Aufdrücken von 30 atü N_2 umgesetzt (Tab. 1). Die Amide werden durch Aufarbeiten der *DMF*-Phase gewonnen und die anorganische Schicht mit verd. Lauge aus dem Autoklaven entfernt. Die Kennzahlen der erhaltenen Produkte stimmen mit den Literaturwerten weitgehend überein.

Zimtsäuredimethylamid

100 g (0,66 Mol) Zimtsäure, 47,3 g (0,33 Mol) P_2O_5 und 400 ml *DMF* wurden im Autoklaven mit 30 atü N_2 versehen und dann unter Magnetrührung 10 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach Abdestillieren des *DMF* aus der org. Phase im Vak. wurde der feste Rückstand in Alkohol gelöst, mit Aktivkohle versetzt und nach Filtration mit Wasser gefällt. Nach einer Behandlung mit $NaHCO_3$ -Lösung in der Kälte wurden 59 g Zimtsäure-N-dimethylamid (= 51% d. Th.) erhalten. Das Produkt zeigt im IR keine Säurebanden mehr, ν C=O des Amids: 1605 und C=C 1655 cm^{-1} (KBr-Preßling). Schmp. 103°, in Übereinstimmung mit der Literatur⁵.

Alle Schmp. sind unkorrigiert. Die angegebenen Ausbeuten sind keineswegs optimal. Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman IR 12-Gerät aufgenommen.