Orthoamide, LXI [1].
Ein neues leistungsfähiges Verfahren zur Synthese von Orthoamid-Derivaten von Alkincarbonsäuren

Orthoamide, LXI [1]. A New, Efficient Procedure for the Synthesis of Orthoamide Derivatives of Alkyne Carboxylic Acids

Willi Kantlehner[a,b], Ralf Kreß[b], Jochen Mezger[a] und Sebastian Ladendorf[b]

[a] Fachbereich Chemie/Organische Chemie, Fachhochschule Aalen, Beethovenstr. 1, D-73430 Aalen
[b] Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. W. Kantlehner. Fax: +49(0)7361-576250.
E-mail: willi.kantlehner@fh-aalen.de

Z. Naturforsch. **60b,** 227 – 230 (2005); eingegangen am 22. Juli 2004

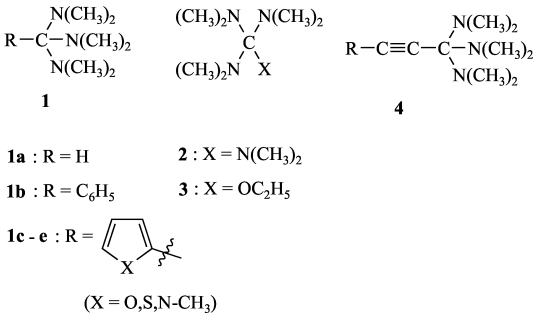
Herrn Professor Dr. Klaus Peseke zum 65. Geburtstag gewidmet

Tris(dimethylamino)ethoxy-methane (**3**) reacts with 1-alkynes **7a – h** to give orthoamides of alkyne carboxylic acids **4a – h**.

Key words: Tris(dimethylamino)ethoxy-methane, Orthoamides, Alkyne Carboxylic Acids

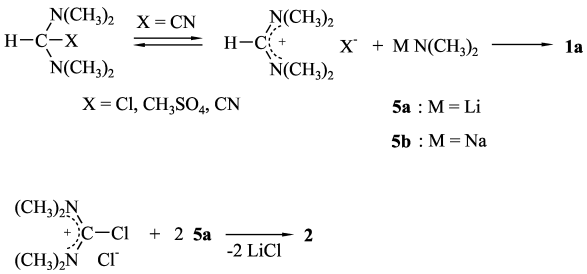
Einleitung

N,N,N',N',N'',N''-Peralkylierte Orthoamide von Carbonsäuren (**1**) bzw. der Kohlensäure (**2**,**3**) sind außerordentlich reaktive Verbindungen. Präparative Bedeutung hat vor allem Tris(dimethylamino)methan (**1a**) erlangt [2]. In den letzten Jahren wurde auch damit begonnen, die Chemie der Orthoamide von Alkincarbonsäuren **4** intensiver zu untersuchen [3]. Dagegen sind nur wenige Reaktionen des Orthoamids **2** bekannt [4]. Zum Aufbau der Orthoamidfunktion werden im allgemeinen Amidiniumsalze mit metallorganischen Verbindungen umgesetzt. Orthoamide von Alkincarbonsäuren sollten sich aber auch aus Orthoamid-Derivaten der Kohlensäure gewinnen lassen.



Ergebnisse

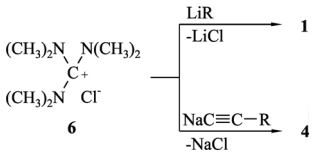
Ein wichtiges Standardverfahren zum Aufbau der Orthoamidfunktion ist die Umsetzung von Alkalidialkylamiden mit entsprechenden Iminiumsalzen. So wurde **1a** aus *N,N,N',N'*-Tetramethylformamidiniumsalzen bzw. Bis(dimethylamino)acetonitril und Alkalidimethylamiden (**5**) dargestellt [2] (Schema 1). Das Orthokohlensäureamid **2** entsteht bei der Einwirkung von Lithiumdimethylamid (**5a**) auf *N,N,N',N'*-Tetramethyl-chlorformamidinium-chlorid [5].



Schema 1.

Bequem lassen sich Amide von Orthocarbonsäuren wie **1a**,**b**,**c – e** auch aus *N,N,N',N',N'',N''*-Hexamethylguanidinium-chlorid (**6**) mit Metallhydriden [2, 3e] bzw. mit lithiumorganischen Verbindungen [3e, f, 6] gewinnen (Schema 2). Auf diesem Weg

0932–0776 / 05 / 0200–0227 $ 06.00 © 2005 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · http://znaturforsch.com

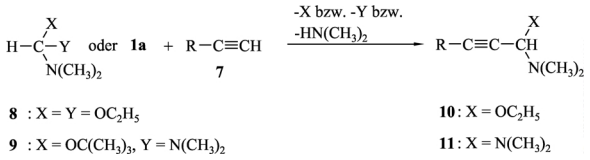


Schema 2.

wurden auch die bislang beschriebenen Orthoamide von Alkincarbonsäuren wie z.B. die Verbindungen **4b**,**d**,**e**,**g**,**h** aus **6** und Natriumacetyliden hergestellt [3a, c, d – g, 10].

Sind die Orthoamide unzersetzt destillierbar, so lassen sich mit den genannten Verfahren analysenreine Produkte problemlos auch in größeren Mengen (im mehrmolaren Maßstab) darstellen. Bei hochsiedenden Vertretern erfolgt bei der Destillation jedoch teilweise Zersetzung. In solchen Fällen bereitet die Darstellung reiner Orthoamide Schwierigkeiten, weil sich die im Reaktionsgemisch befindlichen Salze nur schwer völlig von dem Orthoamid abtrennen lassen. Wird das Acetylid bei der Synthese von Orthoamiden **4** im Verlauf der Umsetzung *in situ* aus Natriumhydrid und dem entsprechenden terminalen Alkin hergestellt, kann die Abtrennung des Acetylids und des Alkins zu Problemen führen.

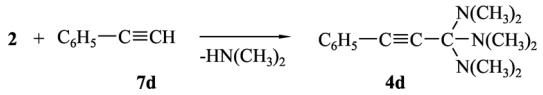
Orthoamid-Derivate der Ameisensäure wie z. B. **8** [7a, b], **9** [7c, d] und **1a** [7c] reagieren beim Erhitzen mit 1-Alkinen **7** zu *O,N*- bzw. *N,N*-Acetalen von 3-substituierten Propiolaldehyden **10** bzw. **11** (Schema 3).



Schema 3.

Entsprechend entsteht bei der Umsetzung von Phenylacetylen (**7d**) mit dem Orthoamid **2** das Orthoamid der Phenylpropiolsäure **4d** (Schema 4) [4d]. Obwohl keine weiteren Synthesebeispiele bekannt sind, kann vermutet werden, dass sich die Methode zu einem leistungsfähigen Verfahren – insbesondere zur Herstellung von hochsiedenden u. U. nicht destillierbaren Orthoamiden **4** – ausbauen lässt. Als Nebenprodukt entsteht dabei nur das gasförmige Dimethylamin, was die Produktreinigung ungemein erleichtert.

Vermutlich ist eine breitere Anwendung der Methode unterblieben, weil die Synthese von **2** doch einen erheblichen Aufwand erfordert. Wesentlich einfacher

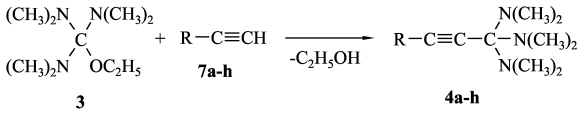


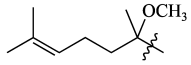
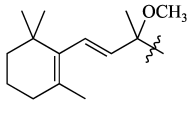
Schema 4.

als **2** ist das außerordentlich reaktive [8a – c] Orthokohlensäure-Derivat **3** zugänglich [9]. Seine Umsetzung mit terminalen Acetylenen sollte unter Abspaltung von Ethanol ebenfalls zu Orthoamiden **4** führen. Das Verfahren wäre damit, was die Abtrennung von Beiprodukten betrifft, ebenso vorteilhaft wie das vorgenannte. Andererseits könnte aber gerade der abgespaltene Alkohol diese Orthoamid-Synthese entwerten, weil Orthoamidfunktionen, die aus Dialkylaminogruppen aufgebaut sind, alkoholempfindlich sind. So unterliegt z.B. Tris(dimethylamino)methan sehr leicht einer Alkoholyse, die zu Gemischen aus Aminalestern und *N,N*-Dimethylformamidacetalen führt.

Eine vergleichbare Schwierigkeit besteht, wenn Bredereck-Simchen-Reagenzien [Bis(dimethylamino) alkoxy-methane] mit XH_2-aciden Verbindungen unter Abspaltung von Dimethylamin und Alkohol kondensiert werden. Man kann dabei jedoch die Alkoholyse der Aminalester durch den gebildeten Alkohol nahezu vollständig unterdrücken, wenn man ihn unmittelbar nach seiner Bildung abdestilliert.

Wir haben – unter Anwendung dieses Prinzips – das Orthokohlensäure-Derivat **3** mit den Acetylenen **7a – h** in siedendem Cyclohexan umgesetzt und dabei laufend das Cyclohexan-Ethanol-Azeotrop destillativ entfernt (Schema 5).



4,7	R
a	C_4H_9
b	C_5H_{11}
c	$-CH_2OC_2H_5$
d	C_6H_5
e	*p*-Cl-C_6H_4
f	$-CO_2C_2H_5$
g	
h	

Schema 5.

Tab. 1. Orthoamide von Alkincarbonsäuren **4a – h** aus terminalen Acetylenen **7** und Tris(dimethylamino)ethoxymethan (**3**).

Acetylen **7**	Orthoamid **4**	Ausb. [%]	Sdp. [°C/10^{-3}Torr]	n_D^{20}
7a	**4a**	72	59 – 61	1.4708
7b	**4b**	72	67 – 68	1.4705
7c	**4c**	77	49 – 50	1.4708
7d	**4d**	78	109	–
7e	**4e**	82	145 – 153	–
7f	**4f**	77	75	1.4796
7g	**4g**	76	99 – 102	1.4790
7h	**4h**	79	148 – 151	–

Dabei erhielten wir die Orthoamide **4a – h** mit guten Ausbeuten. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist die Umsetzung von Tris(dimethylamino)ethoxymethan (**3**) mit terminalen Alkinen **7** sehr gut geeignet, um reine Orthoamide von Alkincarbonsäuren **4** in kurzen Reaktionszeiten im größeren Maßstab herzustellen. Im Unterschied zu den bekannten Syntheseverfahren [2, 3] werden dabei keine Salze verwendet, was insbesondere die Reindarstellung nicht destillierbarer Orthoamide **4** erleichtert.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Orthoamide von Alkincarbonsäuren **4** *aus terminalen Alkinen* **7** *und Tris(dimethylamino)ethoxy-methan (***3***)*

Methode A (für hochsiedende Alkine): Zu der Lösung des Alkins **7** (25 – 50 mmol) in 75 – 150 ml trockenem Cyclohexan tropft man unter Rühren bei 90 – 95 °C innerhalb von 15 min Tris(dimethylamino)ethoxy-methan (**3**), wobei das entstehende Ethanol-Cyclohexan-Azeotrop (Sdp. 63 – 65 °C) kontinuierlich abdestilliert wird. Nach *ca.* 1 h lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird über eine 30 cm lange Vigreux-Kolonne im Vakuum fraktionierend destilliert.

Methode B (für tiefsiedende Alkine): 25 – 50 mmol Tris(dimethylamino)ethoxy-methan (**3**) werden in 75 ml Cyclohexan vorgelegt und das Alkin **7** in 1,25-fachem Überschuss innerhalb von 30 min. zugetropft. Der Ansatz wird wie unter A beschrieben aufgearbeitet.

*1,1,1-Tris(dimethylamino)-2-heptin (***4a***)*

Nach Methode B werden 4.11 g (50 mmol) **7a** mit 7.57 g (40 mmol) **3** umgesetzt. Ausbeute: 6.46 g (72%); Sdp. 59 – 61 °C/0.001 Torr; $n_D^{20} = 1.4708$. – IR (Film) $\tilde{\nu} = 2195$ (schwach, C≡C) cm^{-1}. – ^{1}H NMR (250 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.77 - 0.82$ (m, 3H, CH_3), 1.29 – 1.40 (m, 4H, 6-H_2, 5-H_2), 2.07 – 2.12 (m, 2H, 4-H_2), 2.60 (s, 18H, NMe_2). – ^{13}C NMR (63 MHz, C_6D_6): $\delta = 13.7$ (CH_3), 18.4 (C-6), 22.3 (C-5), 31.2 (C-4), 40.1 (NMe_2), 76.5 (C-3), 85.9 (C-2), 93.9 (C-1). – $C_{13}H_{27}N_3$ (225.38): ber. C 69.28, H 12.08, N 18.64; gef. C 69.18, H 12.18, N 18.63.

*1,1,1-Tris(dimethylamino)-2-octin (***4b***)*

Nach Methode A werden 3.85 g (40 mmol) **7b** mit 7.57 g (40 mmol) **3** umgesetzt. Ausbeute: 6.87 g (72%); Sdp. 67 – 68 °C/0.001 Torr (Lit. [10]: Sdp. 73 – 75 °C/0.001 Torr); $n_D^{20} = 1.4705$.

*4-Ethoxy-1,1,1-tris(dimethylamino)-but-2-in (***4c***)*

Nach Methode A werden 4.21 g (50 mmol) **7c** mit 9.47 (50 mmol) **3** umgesetzt. Ausbeute: 8.72 g (77%); Sdp. 49 – 50 °C/0.001 Torr; $n_D^{20} = 1.4708$. – ^{1}H NMR (250 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.10$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.55 (s, 18H, NMe_2), 3.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 4.04 (s, 2H, $C_2H_5OCH_2$). – ^{13}C NMR (63 MHz, C_6D_6): $\delta = 15.2$ (CH_3), 40.0 (NMe_2), 58.0 (CH_3-CH_2), 65.2 ($C_2H_5OCH_2$), 82.1, 82.4 (C-2, C-3), 94.0 (C-1). – $C_{12}H_{25}N_3O$ (227.35): ber. C 63.40, H 11.08, N 18.48; gef. C 63.12, H 11.06, N 18.31.

*3,3,3-Tris(dimethylamino)-1-phenyl-1-propin (***4d***)*

In 150 ml trockenem Cyclohexan werden nach Methode A 5.11 g (50 mmol) Phenylacetylen (**7d**) mit 9.47 g (50 mmol) **3** umgesetzt. **4d** wird als farblose Flüssigkeit mit Sdp. 109 °C/0.001 Torr (Lit. [4d]: 95 °C/0.2 Torr) erhalten, die beim Abkühlen erstarrt (Schmp. 31 – 32 °C); Ausbeute: 9.55 g (78%).

*1-(4-Chlorphenyl)-3,3,3-tris(dimethylamino)-1-propin (***4e***)*

Nach Methode A werden 6.83 g (50 mmol) *p*-Chlorphenylacetylen (**7e**) mit 9.47 g (50 mmol) **3** in 150 ml Cyclohexan umgesetzt. Das Orthoamid **4e** wird als farbloses Öl mit Sdp. 145 – 153 °C/0.001 Torr (Lit. [3d]: Sdp. 154 °C/0.001 Torr) erhalten, das beim Abkühlen erstarrt (Schmp. 55 – 57 °C) (Lit. [3d]: Schmelzbereich 50 – 60 °C); Ausbeute: 11.51 g (82%).

*4,4,4-Tris(dimethylamino)but-2-in-säureethylester (***4f***)*

Nach Methode A wurden 40 mmol **7f** mit 40 mmol **3** umgesetzt. Ausbeute: 77%; Sdp. 75 °C/0.001 Torr; $n_D^{20} = 1.4796$. – IR (Film): $\tilde{\nu} = 2200$ (C≡C), 1710 (C=O) cm^{-1}. – ^{1}H NMR (250 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.44 (s, 18H, NMe_2), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3). – ^{13}C NMR (63 MHz, C_6D_6): $\delta = 13.9$ (OCH_2CH_3), 39.8 (NMe_2), 61.7 (OCH_2CH_3), 78.2 (C-2), 83.7 (C-3), 94.4 (C-4), 153.7 (C=O). – $C_{12}H_{23}N_3O_2$

(241.33): ber. C 59.72, H 9.61, N 17.41; gef. C 59.95, H 9.79, N 17.27.

*4,8-Dimethyl-4-methoxy-1,1,1-tris(dimethylamino)non-7-en-2-in (**4g**)*

Nach Methode A werden 4.99 g (30 mmol) **7g** mit 5.69 g (30 mmol) **3** umgesetzt. Ausbeute: 5.58 g (72%); Sdp. 99 – 102 °C/0.001 Torr), $n_D^{20} = 1.4790$ (Lit. [3a]: $n_D^{20} = 1.4806$).

*6,6,6-Tris(dimethylamino)-3-methyl-1-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohex enyl)-3-methoxy-hex-1-en-4-in (**4h**)*

Aus 8.13 g (35 mmol) 1-(2,6,6-Trimethyl-cyclohex-1-enyl)-3-methyl-3-methoxy-1-penten-4-in (**7h**) und 6.63 g (35 mmol) **3** in 150 ml Cyclohexan erhält man nach Methode A das Orthoamid **4h** als gelbes Öl mit Sdp. 148 – 151 °C/0.001 Torr (Lit. [10]: Sdp. 143 – 148 °C/0.001 Torr), das beim Abkühlen erstarrt (Schmp. 29 – 30 °C); Ausbeute: 10.37 g (79%).

[1] LX. Mitteilung: W. Kantlehner, E. Haug, O. Scherr, E. V. Stoyanov, J. Mezger, G. Ziegler, Z. Naturforsch. **59b**, 357 (2004).

[2] Übersichtsartikel: a) W. Kantlehner in L. A. Paquette (ed.): Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 8, p. 5433, Wiley, Chichester (1995); b) G. Simchen, in H. Böhme, H. G. Viehe (Herausg.): Ad. Org. Chem., Vol. 9/2, p. 393, Iminium Salts in Organic Chemistry, Wiley, New York, Sidney, Toronto (1979).

[3] a) W. Kantlehner, E. Haug, P. Speh, H. Lehmann, H.-J. Bräuner, E. Haug, W. W. Mergen, Chemiker-Ztg. **114**, 176 (1990); b) W. Kantlehner, H. Lehmann, Th. Stahl, W. Kaim, Chemiker-Ztg. **115**, 183 (1991); c) W. Kantlehner, M. Hauber, M. Vettel, J. Prakt. Chem./Chemiker-Ztg. **338**, 304 (1996); d) W. Kantlehner, M. Vettel, H. Lehmann, K. Edelmann, R. Stieglitz, J. Prakt. Chemie/Chemiker-Ztg. **340**, 408 (1998); e) W. Kantlehner, R. Stieglitz, M. Hauber, E. Haug, C. Regele, J. Prakt. Chemie/Chemiker-Ztg. **342**, 256 (2000); f) W. Kantlehner, E. Haug, R. Stieglitz, W. Frey, R. Kress, J. Mezger, Z. Naturforsch. **57b**, 399 (2002); g) W. Kantlehner, G. Simchen, J. Mezger, E. V. Stoyanov, R. Kreß, W. Frey, B. Sievers, Z. Naturforsch. **60b**, 231 (2005).

[4] Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen: a) H. Weingarten, N. K. Edelmann, J. Org. Chem. **32**, 3293 (1967); b) M. T. Reetz, C. Bindel, K. Harms, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1558 (1993); c) M. Meier, M. Buß, M. Adam, Liebigs Ann. Chem. 2131 (1996); d) mit Phenylacetylen: H. Weingarten, Tetrahedron **24**, 2767 (1968); Alkoholyse: W. Petz, J. Organomet. Chem. **105c**, 19 (1976).

[5] a) H. Weingarten, W. A. White, J. Am. Chem. Soc. **88**, 2885 (1966); b) US. Pat. 3551418-S (1970), Monsanto Co., Erf. H. I. Weingarten, W. A. White, C.A. **74**, 54407 (1971).

[6] C. F. Hobbs, H. Weingarten, J. Org. Chem. **36**, 2885 (1971).

[7] a) H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, Angew. Chem. **72**, 836 (1960); b) H. Riese, Dissertation, Universität Stuttgart 1969; c) H. Bredereck, G. Simchen, P. Horn, Chem. Ber. **103**, 210 (1970); d) M. Kiesel, E. Haug, W. Kantlehner, J. Prakt. Chem. **339**, 159 (1997).

[8] a) W. Kantlehner, H. Jaus, L. Kienitz, H. Bredereck, Liebigs Ann. Chem. 2096 (1979); b) W. Kantlehner, W. W. Mergen, E. Haug, Liebigs Ann. Chem. 290 (1983); c) W. Kantlehner, W. W. Mergen, E. Haug, P. Speh, J. J. Kapassakalidis, H.-J. Bräuner, Liebigs Ann. Chem. 1804 (1985).

[9] a) W. Kantlehner, L. Kienitz, H. Jaus, H. Bredereck, Liebigs Ann. Chem. 2089 (1979); b) W. Kantlehner, W. W. Mergen, Synthesis 343 (1979).

[10] J. Mezger, Dissertation, Universität Stuttgart (2002).