

LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

GEGRÜNDET 1832
JAHRGANG 1981

HERAUSGEGEBEN IM AUFTRAG DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

VON
B. FRANCK · K. HAFNER · H. MUSSO · H. PAULSEN
U. SCHÖLLKOPF · H. A. STAAB · TH. WIELAND

REDAKTION: H. ZAHN
mit W. JUNG und R. TEMME



D-6940 WEINHEIM

1981
HEFT 6

Eine einfache Synthese von Tetramethyloxamid¹⁾

Elke Fritz, Heinz Langhals und Christoph Rüdhardt*

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 4. August 1980

Karl Dimroth zum 70. Geburtstag gewidmet.

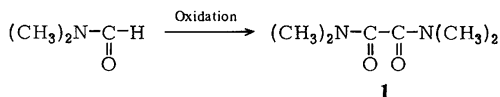
Es wird eine neue, einfache Synthese von Tetramethyloxamid aus Dimethylformamid, Eisen(II)-sulfat-heptahydrat und *tert*-Butylhydroperoxid (Ausb. 43%) oder 30proz. Wasserstoffperoxid (Ausb. 77%) beschrieben.

A Simple Synthesis of Tetramethyloxamide¹⁾

Tetramethyloxamide has been prepared by a new and simple procedure from dimethylformamide, iron(II) sulfate heptahydrate, and *tert*-butyl hydroperoxide (yield 43%) or 30% aqueous hydroperoxide (yield 77%).

Aus Tetramethyloxamid (**1**) und aromatischen oder heteroaromatischen Lithiumverbindungen wurden *N,N*-Dimethylglyoxylamide in guter Ausbeute dargestellt^{2,3)}, die sich in biologisch aktive Verbindungen mit 2-(Dimethylamino)ethyl- oder 1-Hydroxy-2-(dimethylamino)ethyl-Seitenkette überführen lassen^{2,3)}. Elektronenreiche Aromaten wie Azulen lassen sich mit **1** unter Bedingungen der Vilsmeier-Reaktion ebenfalls in *N,N*-Dimethylglyoxylamide überführen⁴⁾. Einer breiten Anwendung von **1** als Reagens zur Synthese steht das Fehlen einer einfachen und billigen Darstellung im Wege. Die in der Literatur beschriebenen Verfahren gehen ausnahmslos von Oxalsäurederivaten aus: **1** wurde aus Alkalimetalloxalat mit *N,N*-Dimethylcarbamoylechlorid⁵⁾, aus Oxalsäureester mit wasserfreiem Dimethylamin und Natriummethylat im Autoklaven^{6–8)}, aus Oxalylchlorid mit wasserfreiem Dimethylamin²⁾ und aus Oxalsäure mit Dimethylamin in Gegenwart von TiCl₄ dargestellt⁹⁾. Die Verfahren sind entweder apparativ aufwendig oder sie benötigen wasserfreie, teilweise aggressive und teure Reagenzien.

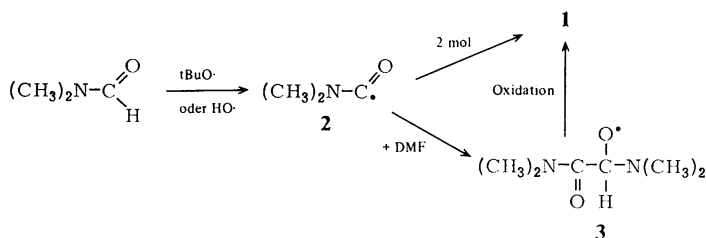
Der einfache Weg, **1** durch oxidative Dimerisation von Dimethylformamid darzustellen, wurde bisher noch nicht realisiert.



Beim Erhitzen von Di-*tert*-butylperoxid in DMF auf 130°C entstand ein Gemisch der drei möglichen Dimeren **1** (6%), *N*-Formyl-*N*-methylaminoessigsäuredimethylamid (22%) und *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diformylethylendiamin (72%) in 65proz. Gesamtausbeute. Die primär entstehenden *tert*-Butyloxy-Radikale greifen DMF unter diesen Be-

dingungen unselektiv an den Methylgruppen und an der Formylgruppe an¹²⁾. Wir wählen deshalb Bedingungen, bei denen selektive H-Abstraktion an der Formylgruppe des DMF unter Bildung von σ -Dimethylcarbamoyl-Radikalen¹²⁾ zu erwarten war¹³⁾. Als Radikalgeneratoren dienten die Redoxsysteme Eisen(II)/*tert*-Butylhydroperoxid und Eisen(II)/30proz. Wasserstoffperoxid in DMF bei 0–10°C.

Zur präparativen Gewinnung von **1** wird eine gesättigte Lösung von Eisen(II)-sulfat in DMF (ca. 0.4 mol/l, durch Permanganattitration bestimmt) neben Bodenkörper mit *tert*-Butylhydroperoxid versetzt. Unter den Reaktionsbedingungen beträgt die Halbwertszeit von *tert*-Butylhydroperoxid (berechnet unter Verwendung der Daten in Lit.¹⁴⁾) ca. 0.2 s¹⁾. Die Reaktion der entstehenden *tert*-Butyloxy-Radikale mit DMF ist so schnell, daß β -Spaltung dieser Radikale¹⁵⁾ zu Aceton höchstens in Spuren nachweisbar ist. Vermutlich entsteht **1** durch Dimerisation der dabei in hoher Lokalkonzentration gebildeten *N,N*-Dimethylcarbamoyl-Radikale **2**. Die alternative Interpretation – Addition eines *N,N*-Dimethylcarbamoyl-Radikals an DMF mit nachfolgender Oxidation des Adduktradikals **3** – läßt sich jedoch nicht ausschließen.



Zur Aufarbeitung fällt man das Eisen mit Tetrachlorkohlenstoff oder Methylendichlorid aus und arbeitet durch Destillation und gegebenenfalls Kristallisation auf. Auf diese Weise wird **1** in 43.5proz. Ausbeute isoliert. Überschüssiges DMF sowie Tetrachlorkohlenstoff oder Methylendichlorid können quantitativ zurückgewonnen werden.

Die Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit Eisen(II) in DMF wird analog ausgeführt. Die Ausbeute an **1** beträgt hierbei 77% (gaschromatographisch bestimmt).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Bock-Monoscop, Fa. Büchi. – IR-Spektren: Spektrophotometer 457, Fa. Perkin-Elmer. NMR-Spektren: NMR-Spektrometer WH90, Fa. Bruker. – Gaschromatogramme: Fraktiometer F20B (FID), Fa. Perkin-Elmer (Injektor: 220–240°C, Glas-system) mit 2m gepackter Stahlsäule (20% Carbowax 20M auf Chromosorb W/AW/DMCS).

Tetramethyloxamid

a) *Methode A*: 20.9 g (75 mmol) Eisen(II)-sulfat-heptahydrat werden unter N₂ in 100 ml DMF suspendiert. Innerhalb von ca. 1 h tropft man unter Rühren und Kühlung 8.5 g (75 mmol) 80proz. *tert*-Butylhydroperoxid¹⁶⁾ in 40 ml DMF zu. Dabei hält man die Temperatur zwischen 0 und 10°C. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp., fügt dann 130–180 ml Tetrachlorkohlenstoff oder Methylendichlorid unter Rühren hinzu, filtriert vom ausgefallenen Eisenniederschlag ab und trocknet die klare Lösung über Magnesiumsulfat. Durch anschließende Destillation unter Normaldruck werden Tetrachlorkohlenstoff bzw. Methylendichlorid und *tert*-Butylalkohol quantitativ zurückgewonnen; Destillation bei ca. 15 Torr liefert 90% des eingesetzten DMF in reiner Form.

Den festen Rückstand kristallisiert man aus Ether um oder destilliert ihn bei ca. 110°C/0.2 Torr (beide Varianten führen zu vergleichbaren Ausbeuten). Ausb. 2.35 g (43.5% bez. auf Hydroperoxid) farblose nadelförmige Kristalle. Schmp. (aus Ether) 78–79°C (Lit.²⁾: 77–79°C). – IR (KBr): 2930 (m, breit, C–H), 1635 cm⁻¹ (s, breit, C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.0 (s, leicht verbreitert). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 33.60, 36.98 [N(CH₃)₂], 165.19 (C=O).

b) *Methode B*: 20.9 g (75 mmol) Eisen(II)-sulfat-heptahydrat werden unter Ausschluß von Luftsauerstoff in 28 ml DMF suspendiert. Innerhalb von etwa 1 h tropft man unter Rühren und Kühlung 8.5 g (75 mmol) 30proz. wäßrige Wasserstoffperoxid-Lösung zu. Dabei hält man die Temperatur zwischen 0 und 10°C. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp. und fügt dann zur Fällung des Eisens ca. 80 ml Methanol unter Rühren hinzu. Die weitere Aufarbeitung wird wie bei Methode A durchgeführt, wobei vor der Destillation mit Iod-Stärke auf Abwesenheit von H₂O₂ geprüft wird. Ausb. (gaschromatographisch ermittelt) 77%.

Bestimmung der Löslichkeit von Eisen(II)-sulfat-heptahydrat in DMF: 8.3 g (0.03 mmol) Eisen(II)-sulfat-heptahydrat werden unter N₂ in 12 ml DMF suspendiert. Es wird 2 h bei ca. 10°C gerührt. Nach dem Absetzen entnimmt man 1 ml der klaren überstehenden Lösung mit Hilfe einer N₂-gespülten Pipette, verdünnt mit 100 ml Wasser, gibt 1 ml konz. Schwefelsäure zu und titriert mit 0.1 N KMnO₄-Lösung¹⁷⁾. Danach ergibt sich die Löslichkeit 0.431 mmol/ml.

¹⁾ E. Fritz, Diplomarbeit Univ. Freiburg 1979.

²⁾ E. Campaigne, G. Skowronski und R. B. Rogers, Synth. Commun. **3**, 325 (1973).

³⁾ E. Campaigne und R. B. Rogers, J. Heterocycl. Chem. **10**, 297, (1973).

⁴⁾ A. G. Anderson jr. und R. D. Breazeale, Org. Prep. Proced. **1**, 177 (1969).

⁵⁾ Bayer A.-G. (Erf. E. Stein und O. Bayer), D. B. P. 875807 (7. Mai 1953) [Chem. Abstr. **52**, 10183a (1958)].

⁶⁾ J. K. Lawson jr. und J. A. T. Croom, J. Org. Chem. **28**, 232 (1963).

⁷⁾ Hall, C. P., Co. of Illinois (Erf. V. P. Kucski), US-Pat. 3417114 (12. Juli 1962) [Chem. Abstr. **70**, P 67673k (1969)].

⁸⁾ T. H. Sidall III und M. L. Good, J. Inorg. Nucl. Chem. **29**, 149 (1967).

⁹⁾ J. D. Wilson und H. Weingarten, Can. J. Chem. **48**, 983 (1970).

¹⁰⁾ K. Schwetlick, Angew. Chem. **72**, 208 (1960).

¹¹⁾ L. Friedman und H. Shechter, Tetrahedron Lett. **1961**, 238.

¹²⁾ Für den ESR-Nachweis der intermediär gebildeten Radikale s. H. Hefter und H. Fischer, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **74**, 493 (1970).

¹³⁾ F. Minisci, Top. Curr. Chem. **62**, 1 (1976).

¹⁴⁾ I. M. Kolthoff und W. L. Reynolds, Discussions Faraday Soc. **17**, 167 (1954).

¹⁵⁾ P. D. Bartlett, E. P. Benzing und R. E. Pincock, J. Am. Chem. Soc. **82**, 1762 (1960).

¹⁶⁾ Peroxid-Chemie, Höllriegelskreuth.

¹⁷⁾ G. O. Müller, Quant. anorg. Praktikum, Bd. III, 4. Aufl., S. 84, Hirzel-Verlag, Stuttgart 1975.