

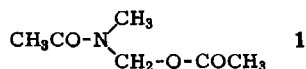
Wolfgang Walter, Matthias Steffen und Kurt Heyns

Oxydationsreaktionen an der Säureamidgruppe, II ¹⁾

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg
(Eingegangen am 6. Juli 1966 *)

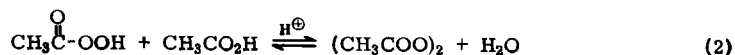
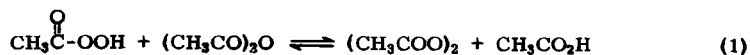
Die Bildung von *N*-Methyl-*N*-acetoxyethyl-acetamid aus *N,N*-Dimethyl-acetamid mit Peressigsäure und Acetanhydrid wird auf Diacetylperoxid als wirksames Oxydationsmittel zurückgeführt. Die Reaktion wird auf verschiedene Amide und Diacylperoxide ausgedehnt. Auf Grund einer Analyse aller faßbaren Reaktionsprodukte der Umsetzung wird ein Radikal-Mechanismus vorgeschlagen, der dadurch gestützt werden kann, daß die bei 12° thermisch nicht anlaufende Reaktion durch Einwirkung von Licht (254 m μ) gestartet werden kann.

In der I. Mitteilung¹⁾ wurde die Bildung von *N*-Methyl-*N*-acetoxyethyl-acetamid (1)



bei der Einwirkung eines Gemisches von Peressigsäure, Essigsäure und Acetanhydrid auf *N,N*-Dimethyl-acetamid beschrieben.

Zu klären blieb die Natur des acetoxylierenden Agens. Der Weg war gewiesen durch Untersuchungen von Bamford und White²⁾, die aus Dimethylformamid und Benzoylperoxid das 1 analog gebaute *N*-Methyl-*N*-benzoyloxyethyl-formamid erhielten. Ein entsprechender Verlauf der in dieser Arbeit studierten Reaktion setzt die intermediäre Bildung von Diacetylperoxid und dessen Wirkung als acetoxylierendes Agens voraus. Es wurde gefunden, daß das Gleichgewicht (Gl. 1) weitgehend auf seiten des Diacetylperoxids liegt (Abbild. 1); die Voraussetzung für einen Peroxidmechanismus ist somit erfüllt. Beobachtungen von Ogata und Mitarbb.³⁾ sprechen dafür, daß sogar in Lösungen von Peressigsäure in Essigsäure Diacetylperoxid bis zu einem Gleichgewicht gebildet wird (Gl. 2).



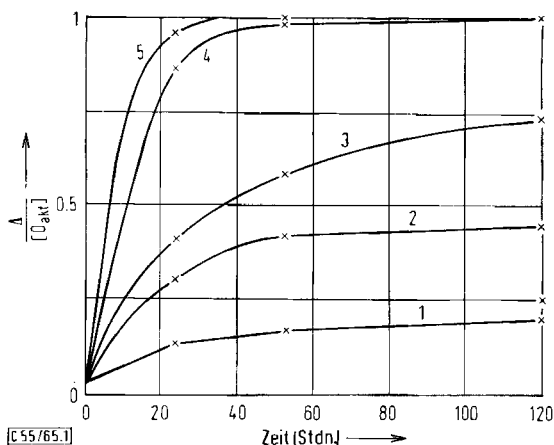
Umsetzungen verschiedener tertiärer Amide mit Diacetylperoxid und anderen Diacylperoxiden zeigten, daß man allgemein von einer acyloxylierenden Wirksamkeit dieser Verbindungsklasse sprechen kann. Die Ausbeute der *N*-Acyloxyethyl-carbonamide dürfte bei 5–20% liegen.

*) Erweiterte Fassung eines am 12. Februar 1965 eingereichten Manuskripts.

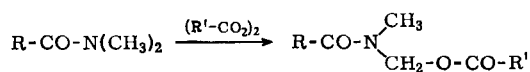
¹⁾ I. Mitteil.: W. Walter, M. Steffen und K. Heyns, Chem. Ber. **94**, 2462 (1961).

²⁾ C. H. Bamford und E. F. T. White, J. chem. Soc. [London] **1959**, 1860; **1960**, 4490.

³⁾ Y. Ogata, Y. Furuya, J. Maekawa und K. Okano, J. Amer. chem. Soc. **85**, 901 (1963).



Abbild. 1. Einstellung des Gleichgewichts zwischen Peressigsäure und Diacetylperoxid in Eisessig und Acetanhydrid bei 20°. Es wurde die Differenz Δ (Gesamtgehalt an aktivem Sauerstoff – Peressigsäuregehalt) geteilt durch den Gesamtgehalt an aktivem Sauerstoff eines Peressigsäure/Acetanhydrid-Gemisches gegen die Zeit aufgetragen. 1: 0.267; 2: 0.535; 3: 1.069; 4: 1.336; 5: 1.781 Äquivalente Acetanhydrid pro Mol Peressigsäure



R = H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇

R' = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₇H₁₅

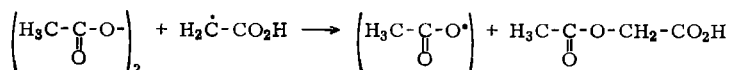
Beim *N,N*-Dimethyl-trimethylacetamid sowie bei Amiden der höheren Dialkylamine trat die Reaktion verzögert ein, bzw. das Peroxid reagierte in anderer Weise ohne Beteiligung des Amids, was auf sterische Hinderung des Peroxid-Angriffs zurückzuführen sein dürfte.

Die von geradkettigen, aliphatischen Carbonsäuren abgeleiteten *N,N*-Dimethyl-amide reagierten einheitlich und mit ähnlicher Geschwindigkeit. Als Hauptprodukt wurde immer das 1 analoge *N*-Methyl-*N*-acyloxymethyl-carbonsäureamid gebildet, das im Dünnschichtchromatogramm (Nachweis durch Hydroxamsäurebildung mit NH₂OH) als erstes Reaktionsprodukt erschien. Nach längerer Reaktionszeit tauchten einige weitere hydroxamsäurebildende Substanzflecke auf, und zwar einige unabhängig vom eingesetzten Amid, was für eine Nebenreaktion des Peroxids ohne Beteiligung des Amids sprach. Für einige flüchtige Verbindungen, die bei Reaktionen des Diacetylperoxids mit Amiden beobachtet wurden, wie Essigsäure-methylester, Propionsäure, Methan und Kohlendioxid, gilt das Gleiche.

Durch Säulenchromatographie eines größeren Ansatzes wurden die offenbar nur durch Reaktion des Peroxids mit dem Lösungsmittel entstehenden, schwerflüchtigen Nebenprodukte isoliert und als Bernsteinsäure, Bernsteinsäureanhydrid und *O*-Acetylglykolsäure identifiziert. Das früher¹⁾ destillativ isolierte 1 ist günstiger säulenchromatographisch zu gewinnen und zu reinigen. Analog dem *N,N*-Dimethyl-acetamid wurde auch *N,N*-Dimethyl-formamid in größerer Menge mit einem Peressigsäure/Acetanhydrid-Gemisch umgesetzt, wobei die beschriebenen Beobachtungen bestätigt wurden.

Erwartungsgemäß bilden sich diese Nebenprodukte auch bei der thermischen Zersetzung von Gemischen aus Peressigsäure, Essigsäure und Acetanhydrid oder von Acetylperoxid-Lösungen in Eisessig; in den letzteren wird jedoch *O*-Acetyl-glykolsäure nur in Spuren gebildet. Hieraus ist zu entnehmen, daß ein Gemisch von Peressigsäure und Acetanhydrid, aus dem nach der Reaktion *O*-Acetyl-glykolsäure mit etwa 1-proz. Ausbeute isoliert werden kann, ein wirksamerer Lieferant von Acetoxyradikalen ist als eine Lösung von Diacetylperoxid in Eisessig. Zur ungewöhnlichen Labilität von Acetoxyradikalen sei auf Swarcz⁴⁾ verwiesen.

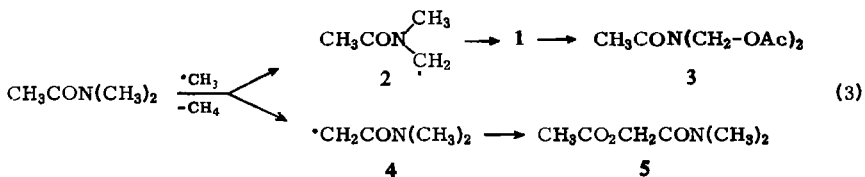
Kharasch und Gladstone⁵⁾ wiesen Bernsteinsäure und Essigsäure-methylester bei der thermischen Zersetzung von Acetylperoxid in Eisessig nach. Acetoxylierungsreaktionen wurden bei der Acetylperoxid-Zersetzung in Cyclohexan beobachtet⁶⁾. *O*-Acetyl-glykolsäure ist als Folgeprodukt solcher Reaktionen noch nicht beobachtet worden. Ihre Entstehung bei der Reaktion von Peressigsäure und Acetanhydrid in Eisessig läßt sich folgendermaßen formulieren:



Die Reaktionen zwischen Peroxiden und *N,N*-Dimethyl-carbonsäureamiden lassen sich leichter zünden und verlaufen schneller als die Eigenzersetzungen der Peroxide (Abbild. 2). Das könnte auf eine durch das polare Amidmolekül induzierte ionische Spaltung des Peroxids hinweisen, wie sie von R. Huisgen und Mitarbb. für die Hauptreaktion der Umsetzung von tert. Aminen mit Diacetylperoxiden nachgewiesen wurde⁷⁾.

In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, daß bei der Umsetzung von Trimethylamin mit Diacetylperoxid *N*-Acetoxy-trimethyl-ammoniumsalz isoliert werden konnte⁸⁾. In Abhängigkeit von der Struktur der Amine und Diacetylperoxide sind jedoch auch Radikalreaktionen beobachtet worden^{7,9)}.

Bei radikalischem Ablauf würde die von Carbonamiden ausgelöste Reaktionsbeschleunigung auf einen Kettenzerfall des Diacetylperoxids weisen. Neben dem Methyl treten im Falle des *N,N*-Dimethyl-acetamids die Radikale 2 und 4 als Träger der Kette auf.



Die beiden nach Gleichung (3) zu erwartenden Reaktionsprodukte wurden gefunden: Das sich von 2 ableitende *N*-Methyl-*N*-acetoxy-methyl-acetamid (1) (23%, bez. auf peroxidischen Sauerstoff) als Hauptprodukt und das aus 4 gebildete *O*-Acetyl-glykolsäure-dimethylamid (5) (ca. 0.2%), das dünn-schichtchromatographisch mit

⁴⁾ M. Swarcz in J. O. Edwards, Peroxide Reaction Mechanisms, S. 153 ff., Interscience Publ., New York, London 1962.

⁵⁾ M. S. Kharasch und C. Gladstone, J. Amer. chem. Soc. **65**, 15 (1949).

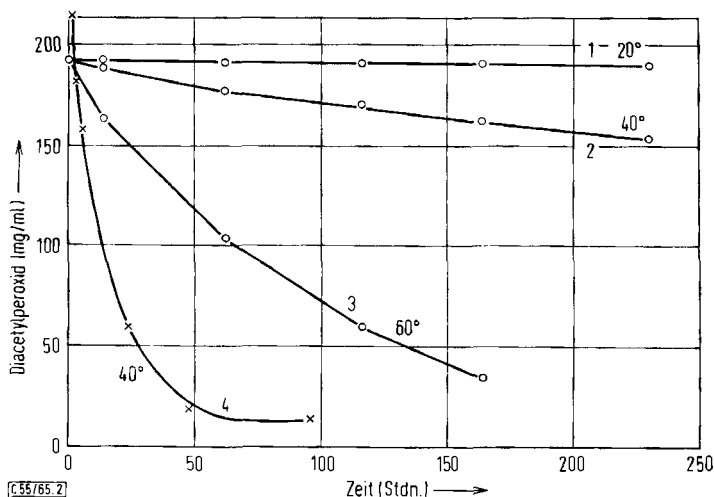
⁶⁾ A. G. Davies, Organic Peroxides, S. 168, Butterworths, London 1961.

⁷⁾ R. Huisgen, W. Heydkamp und F. Bayerlein, Chem. Ber. **92**, 3223 (1959); **93**, 363 (1960).

⁸⁾ W. B. Geiger, J. org. Chemistry **23**, 258 (1958).

⁹⁾ L. Horner und B. Anders, Chem. Ber. **95**, 2470 (1962).

einem aus *O*-Acetyl-glykolsäure und Dimethylamin dargestellten Vergleichspräparat identifiziert wurde. Ferner konnte eine erst im späteren Verlauf der Oxydation auftretende Verbindung dünnschichtchromatographisch (R_F -Wert, Reaktionen) als *N,N*-Bis-acetoxymethyl-acetamid (3) identifiziert werden. Dies entsteht wohl so, daß sich aus 1 das 2 entsprechende Radikal bildet und nach Gl. (3) mit einem Acetoxylradikal oder Diacetylperoxid reagiert. 3 wurde unabhängig aus Acetamid durch stufenweise CH_2O -Anlagerung und Acetylierung erhalten.



Abbild. 2. Zerfall des Diacetylperoxids in Eisessig (Kurven 1–3) und in *N,N*-Dimethyl-acetamid (Kurve 4)

Von den bisher geschilderten Beobachtungen über die hier untersuchte Oxydation von *N,N*-Dimethyl-acetamid deuten die folgenden auf einen radikalischen Ablauf:

1. Die Reaktionsprodukte.

a) Ohne *N,N*-Dimethyl-acetamid entstehen bei der thermischen Zersetzung von Peressigsäure/Acetanhydrid-Gemischen die gut bekannten Endprodukte des radikalischen Zerfalls des Diacetylperoxids^{4,5}): Bernsteinsäure (bzw. ihr Anhydrid), Essigsäure-methylester, Methan, Kohlendioxid. *O*-Acetyl-glykolsäure, ein Acetoxylierungsprodukt der Essigsäure, wurde erstmalig bei einer solchen Reaktion beobachtet.

b) Bei Gegenwart von *N,N*-Dimethyl-acetamid werden neben den unter a) aufgeführten Verbindungen weitere, sich vom Amid ableitende Acetoxylierungsprodukte gebildet. Als Hauptprodukt tritt *N*-Methyl-*N*-acetoxymethyl-acetamid auf.

2. Als wirksames Reagens wurde Diacetylperoxid erkannt, das zu radikalischen Zersetzungen neigt.

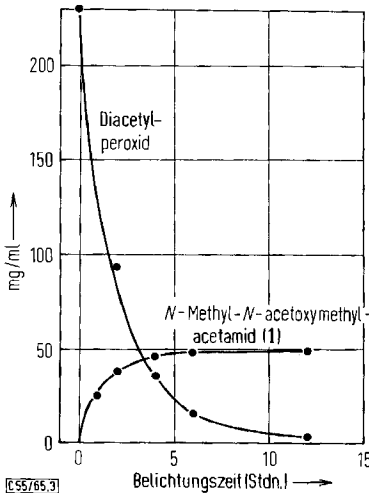
Der angenommene Mechanismus ist nicht ohne Analogien: Cyclohexylacetat tritt bei der Zersetzung von Diacetylperoxid in Cyclohexan⁶) auf. Bei der als radikalisch beschriebenen, kupferionenkatalysierten Peresterreaktion entsteht aus Dimethylformamid und tert.-Butyl-

peressigsäureester *N*-Methyl-*N*-acetoxyethyl-formamid¹⁰⁾. Bei der elektrochemischen Oxydation von Ameisensäure und Essigsäure in Gegenwart von Dimethylformamid¹¹⁾ wurden als Hauptprodukte *N*-Methyl-*N*-acyloxymethyl-formamide isoliert, deren Bildung den in dieser Arbeit vertretenen Mechanismus stützt; die Kolbe-Elektrolyse wird allgemein als Radikalreaktion angesehen¹²⁾.

Bamford und White²⁾ haben die analoge Reaktion zwischen Dimethylformamid und Benzoylperoxid als Radikalreaktion klassifiziert; in das Reaktionsgemisch eingebrachtes Styrol polymerisierte. Dieser Schluß ist aber nicht zwingend, da die Polymerisation des Styrols auch durch begleitende, für die Reaktion unwesentliche Radikalreaktionen hervorgerufen werden kann⁷⁾.

Die Tatsache, daß die Amid-Peroxid-Reaktion nicht nur thermisch, sondern auch photochemisch durchzuführen ist, spricht für einen radikalischen Verlauf.

Ein Gemisch von *N,N*-Dimethyl-acetamid und Diacetylperoxid wurde bei 12° mit einer Hg-Niederdruck-Tauchlampe (254 m μ) bestrahlt. In dem bei dieser Temperatur stabilen Reaktionsgemisch trat wie bei der thermisch gezündeten Reaktion nach kurzer Belichtungszeit Gasentwicklung ein, die bis zum Verbrauch des Peroxids anhielt. Im Reaktionsgemisch ließen sich wachsende Mengen **1** nachweisen, das nach Verbrauch des Peroxids isoliert wurde (Abbild. 3). Auch die oben erwähnten Begleitprodukte wurden chromatographisch nachgewiesen. Aus dieser Beobachtung ist auf eine maßgebliche Beteiligung von Radikalen an der zu **1** führenden Reaktion zu schließen.



Abbild. 3
Photolyse eines Diacetylperoxid/
N,N-Dimethyl-acetamid-Gemisches
bei 12° und 254 m μ

Zu klären bleibt, warum fast ausschließlich **1** gebildet wird. Würde der Angriff des Peroxids bzw. Acetoxyradikals auf das Dimethylacetamid statistisch erfolgen, so müßten **1** und **5** im Verhältnis 2 : 1 entstehen; **5** entsteht aber nur in sehr geringer Menge.

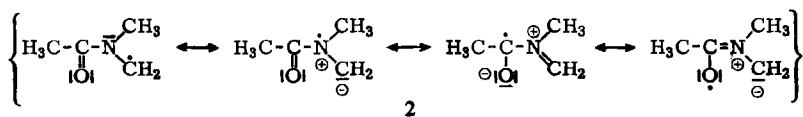
10) G. Sosnowsky, *Angew. Chem.* **76**, 218 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 269 (1964).

11) S. D. Ross, M. Finkelstein und R. C. Petersen, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 2745 (1964).

12) B. C. Weedon, *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* **6**, 380 (1952).

Eine ähnliche Bevorzugung bestimmter Reaktionsprodukte beobachtete Schwetlick¹³⁾ bei der thermischen Zersetzung von Di-tert.-butylperoxid in Dimethylformamid, wobei als Hauptprodukt (52%) *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diformyl-äthylendiamin erhalten wurde, das formal durch Dimerisierung eines Radikals vom Typ 2 entstanden sein könnte. Auch die in zwei Fällen auf Dimethylformamid angewendete Peresterreaktion¹⁰⁾ führt zu bevorzugtem Angriff an einer *N*-CH₃-Gruppe.

Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß das Radikal 2 vor 4 energetisch begünstigt ist, was a priori schwer vorauszusehen war.



Möglicherweise erfolgt die Bildung dieser Radikale über ein Radikalionenpaar, wie es von Horner und Anders⁹⁾ für die Umsetzung tertiärer Amine mit Diacetylperoxiden postuliert wurde.

Die Beteiligung des einsamen Elektronenpaares am Stickstoff der Amidgruppe könnte auch den großen Einfluß sterischer Faktoren auf die Reaktion erklären.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. *Bereitung der Peroxide: Diacetylperoxid, Dipropionylperoxid und Dibutyrylperoxid* wurden durch Umsetzung von Na₂O₂ mit den entsprechenden *Säureanhydriden* in Äther erhalten¹⁴⁾. *Diocanoylperoxid* wurde dankenswerterweise von der Firma Oxydo zur Verfügung gestellt.

2. *Gleichgewicht Peressigsäure—Diacetylperoxid in Eisessig (Diacetylperoxidbildung in Eisessiglösungen von Peressigsäure und Acetanhydrid)*: 15 ccm 30-proz. *Peressigsäure* wurden in 25-ccm-Meßkolben pipettiert, dann wurden 0; 1.5; 3; 6; 7.5 und 10 ccm *Acetanhydrid* zugegeben, mit Essigsäure auf 25 ccm aufgefüllt und in Bäder von 20, 40 und 60° gebracht. In bestimmten Zeitabständen wurden Proben entnommen, davon wurde 1 ccm in eine eiskalte wäßr. KJ-Lösung pipettiert und sofort titriert (Persäure), 1 ccm wurde in eine O₂-freie NaJ/Eisessig-Lösung gegeben, die nach kurzem Erwärmen auf 50° und 1/2stdg. Stehenlassen (im Dunkeln) ebenfalls mit *n*/₁₀ Na₂S₂O₃ titriert wurde (Gesamtgehalt an aktivem O). Die Differenz geteilt durch den „Gesamtgehalt an aktivem O“ wurde gegen die Zeit aufgetragen (Abbild. 1). (Diese Auftragungsart wurde gewählt, da während der Umsetzung schon teilweise Zersetzung der Per-Verbindungen eintrat. Hierbei blieb unberücksichtigt, daß die Peressigsäure sich schneller zersetzt als das Diacetylperoxid.)

3. *Umsetzungen von Amidn mit Peroxiden: N,N-Dimethyl-formamid, -acetamid, -propionamid und -butyramid* wurden mit *Diacetyl-, Dipropionyl-, Dibutyryl- und Diocanoylperoxid* im Molverhältnis 4 : 1 bei 60° umgesetzt, wobei das überschüss. Amid zugleich als Lösungsmittel diente. Nach Verbrauch des Peroxids wurde überschüss. Amid im Wasserstrahlvak. abdestilliert. Der Rest, ein mehr oder weniger viskoses Öl, wurde im Verhältnis 1 : 100 auf eine mit Ammoniak vorbehandelte Kieselgel-Säule gegeben. Absol. Äther eluierte nach einem Vorlauf die *N-Methyl-N-acyloxymethyl-amide* (Tab.) in den Mittelfractionen in reiner Form.

¹³⁾ K. Schwetlick, *Angew. Chem.* **72**, 208 (1960).

¹⁴⁾ H. J. Shine, *J. org. Chemistry* **24**, 107 (1959).

Sie wurden qualitativ durch Reaktionen, außerdem durch Elementaranalyse und z. T. auch durch selektive Verseifung der Estergruppe¹⁾ identifiziert. Da nur jeweils die zur Identifizierung notwendige Menge der reinen Substanzen isoliert wurde, lassen sich die Gesamtausbeuten nur schätzen. Sie bewegen sich zwischen 5% (bei den Dioctanoylperoxid-Amid-Reaktionen) und 20% (bei den Reaktionen der anderen Peroxide). Die Elution von der Säule wurde dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Äther) verfolgt.

Elementaranalysen der durch die Amid-Peroxid-Reaktion dargestellten *N*-Methyl-*N*-acyloxymethyl-carbonsäureamide

| Carbonsäureamid | Summenformel (Mol.-Gew.) | | C | H | N |
|---|--|--------------------------|-------|-------|------|
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -acetoxy- methyl-propionamid | C ₇ H ₁₃ NO ₃ (159.2) | Ber. 52.88 Gef. 52.67 | 8.18 | 8.21 | 8.81 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -acetoxy- methyl-butyramid | C ₈ H ₁₅ NO ₃ (173.2) | Ber. 55.48 Gef. 55.61 | 8.67 | 8.65 | 8.09 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -propionyl- oxymethyl-formamid | C ₆ H ₁₁ NO ₃ (145.2) | Ber. 49.63 Gef. 49.72 | 7.66 | 7.62 | 9.56 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -propionyl- oxymethyl-acetamid | C ₇ H ₁₃ NO ₃ (159.2) | Ber. 52.88 Gef. 52.52 | 8.18 | 8.03 | 8.81 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -propionyl- oxymethyl-propionamid | C ₈ H ₁₅ NO ₃ (173.2) | Ber. 55.48 Gef. 55.36 | 8.67 | 8.48 | 8.09 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -propionyl- oxymethyl-butyramid | C ₉ H ₁₇ NO ₃ (187.2) | Ber. 57.75 Gef. 57.49 | 9.09 | 8.93 | 7.49 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -butyryl- oxymethyl-formamid | C ₇ H ₁₃ NO ₃ (159.2) | Ber. 52.88 Gef. 52.63 | 8.18 | 8.09 | 8.81 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -butyryl- oxym-acetamid | C ₈ H ₁₅ NO ₃ (173.2) | Ber. 55.48 Gef. 55.41 | 8.67 | 8.58 | 8.09 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -butyryloxy- methyl-propionamid | C ₉ H ₁₇ NO ₃ (187.2) | Ber. 57.75 Gef. 57.34 | 9.09 | 8.89 | 7.49 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -butyryloxy- methyl-butyramid | C ₁₀ H ₁₉ NO ₃ (201.3) | Ber. 59.67 Gef. 59.87 | 9.45 | 9.73 | 6.96 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -octanoyl- oxymethyl-formamid | C ₁₁ H ₂₁ NO ₃ (215.3) | Ber. 61.23 Gef. 62.19 | 9.77 | 10.34 | 6.51 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -octanoyl- oxymethyl-acetamid | C ₁₂ H ₂₃ NO ₃ (229.3) | Ber. 62.86 Gef. 63.64 | 10.06 | 10.49 | 6.11 |

4. *Aufbereitung von Kieselgel für die Säulenchromatographie:* Das käufliche Kieselgel ist schwach sauer. Zur Trennung von schwach basischen Stoffen, wie Amiden und Derivaten, mit neutralen Lösungsmitteln muß es vorbehandelt werden. Nach 1-tägiger Behandlung mit 10-proz. Salzsäure (zur Entfernung von Eisen und Schwermetallspuren) wurde mit Wasser neutral gewaschen, in 10-proz. Ammoniak aufgeschwemmt, mit Wasser gut ausgewaschen, scharf abgesaugt, mit frisch dest. Methanol gewaschen, 3 Stdn. bei 100° getrocknet und 3 Stdn. auf 130° zur Aktivierung erhitzt. Man erhält ein hochaktives, neutrales bis schwach basisches Kieselgel, das sich als geeignet für die Auftrennung und Reinigung der bei den Amid-Peroxid-Reaktionen anfallenden Amidgemische erwies. Geringere Aktivitätsstufen erhält man, wenn man das Kieselgel eine bestimmte Zeit einer wasserdampfhaltigen Atmosphäre aussetzt.

5. Umsetzungen von Amiden mit Peressigsäure/Acetanhydrid-Gemischen: 200 g *N,N*-Dimethyl-acetamid, 550 ccm 30-proz. Peressigsäure (in Eisessig) und 250 ccm Acetanhydrid wurden in einem 2-l-Rundkolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr im Thermostaten langsam auf 50° erwärmt. Nach 2 Stdn. setzte unter Gasentwicklung sichtbare Reaktion ein, die zunehmend heftiger wurde, so daß gekühlt werden mußte. Nach einer weiteren Stde. war die Reaktion beendet und das Oxydationsmittel verbraucht. Essigsäure, überschüss. Acetanhydrid und nicht umgesetztes Amid wurden bei 60–80° Badtemperatur zunächst bei 20, dann bei 0.1 Torr in auf –80° gekühlte Vorlagen abgetrieben. Das Vorlagenkondensat wurde mit einer Kolonne bei 760 Torr fraktioniert. In den zuerst übergehenden Anteilen wurde Essigsäure-methylester (Sdp., Analyse, IR) nachgewiesen. Die destillative Aufarbeitung der höher siedenden Fraktionen führte zum Nachweis von Propionsäure (Sdp., *p*-Brom-phenacyl-ester). Der Destillationsrückstand bestand aus *N*-Methyl-*N*-acetoxy-methyl-acetamid und schwerer flüchtigen Nebenprodukten, die im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Äther) zu einem großen Teil am Start blieben.

N-Methyl-*N*-acetoxy-methyl-acetamid wurde bei 60–80° Badtemp./10⁻³ Torr abgetrennt. Der Rest, eine dickflüssige, bräunliche Masse, wurde in Äther aufgenommen (von wenig Unlöslichem wurde dekantiert) und im Verhältnis 1 : 100 über eine „saure“ Kieselgelsäule gegeben. Mit Äther traten nacheinander Bernsteinsäureanhydrid und *O*-Acetyl-glykolsäure aus, die nach Abdampfen des Äthers im Exsikkator kristallisierten. Die im Rest enthaltenen *N*-haltigen Substanzen waren von der „sauren“ Kieselgelsäule nicht mehr eluierbar. Um zu Aussagen darüber zu kommen, wurde die äther. Lösung zur Entsäuerung unter häufigem Schütteln 2 Tage mit wasserfreiem Natriumcarbonat behandelt; die resultierende Lösung enthielt neben den unbekanntem Produkten noch *N*-Methyl-*N*-acetoxy-methyl-acetamid.

Da Trennversuche des Gemisches an sauren und neutralen bzw. schwach basischen Kieselgelsäulen verschiedener Aktivitätsstufen wahrscheinlich wegen der Empfindlichkeit der stark hygroskopischen, estergruppenhaltigen Substanz nicht erfolgreich waren (es kamen nur Bruchstücke der Substanz oder gar nichts wieder von der Säule), wurde unter Zugrundelegung der Analyse die ungefähre Bruttozusammensetzung berechnet und mit den nach dem Reaktionsverlauf und den eingesetzten Substanzen möglichen Verbindungen verglichen. In Frage kamen: *N,N*-Bis-acetoxy-methyl-acetamid und *N*-Methyl-*N*-acetoxy-methyl-*O*-acetyl-glykolsäureamid. Sie wurden synthetisiert (s. u.) und dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, absol. Äther) mit dem analysierten Restprodukt verglichen. Dabei zeigte *N,N*-Bis-acetoxy-methyl-acetamid den gleichen R_F -Wert wie das Hauptprodukt des Restes; auch in ihren sonstigen Eigenschaften, sofern sie sich an der noch unreinen Substanz (aus Reaktion) und am Dünnschichtchromatogramm erkennen ließen, stimmten sie überein. Ferner wurde dünn-schichtchromatographisch noch *N,N*-Dimethyl-*O*-acetyl-glykolsäureamid nachgewiesen.

Ausbeute (auf Peressigsäure bez.)

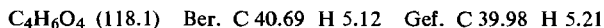
| | |
|--|-----------|
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -acetoxy-methyl-acetamid (1) | 23 % |
| <i>N,N</i> -Dimethyl- <i>O</i> -acetyl-glykolsäureamid (5) | ca. 0.2 % |
| <i>N,N</i> -Bis-acetoxy-methyl-acetamid (3) | ca. 0.7 % |
| <i>O</i> -Acetyl-glykolsäure | ca. 0.6 % |
| Bernsteinsäure (+ Bernsteinsäureanhydrid) | ca. 1 % |
| Essigsäure-methylester | ca. 3 % |
| Propionsäure | ca. 0.5 % |

Analog wurden 170 g Dimethylformamid mit 250 g Acetanhydrid und 500 ccm 30-proz. Peressigsäure umgesetzt. Die Reaktion kam beim Stehenlassen nach Zusammengeben selbsttätig in Gang: Erwärmung auf 60° (beginnende Gasentwicklung). Um ein Durchgehen der Reaktion zu verhindern, mußte innerhalb der nächsten Stde. wiederholt gekühlt werden.

Dann wurde im 45—50°-Bad bis zum Verbrauch des Oxydationsmittels 24 Stdn. erwärmt. Der nach Abdestillieren der Essigsäure, des überschüss. Acetanhydrids und des nicht umgesetzten Amids verbleibende Rest wurde nach Entsäuern bei 10^{-3} Torr fraktioniert: 72 g (24%, auf Dimethylformamid bez.) *N-Methyl-N-acetoxymethyl-formamid*. Sdp._{0.001} 35°; n_D^{20} 1.4440, identifiziert durch Elementaranalyse und Vergleich mit einem aus *N-Methyl-formamid* und Paraformaldehyd und anschließende Acetylierung dargestellten Produkt (IR-Spektrum, physikalische und chemische Eigenschaften stimmten überein). Die im Dünnschichtchromatogramm während und nach beendeter Reaktion beobachteten Flecke wiesen auf analoge Nebenprodukte wie bei der Dimethylacetamid-Peressigsäure-Acetanhydrid-Reaktion hin.

6. Thermische Zersetzung von Diacetylperoxid-Lösungen

a) *Zersetzung von Peressigsäure/Acetanhydrid-Gemischen*: 200 ccm 30-proz. *Peressigsäure* und 100 ccm *Acetanhydrid* wurden im Thermostaten langsam erwärmt. Bei 65—70° setzte eine unter Gasentwicklung ablaufende Reaktion ein, die in diesem Fall nicht mehr zu bremsen war und während etwa 2 Stdn. unter heftigem Sieden (ein Teil des Gemisches destillierte aus dem aufgesetzten Kühlrohr heraus) zu Ende lief. Essigsäure und wenig Acetanhydrid wurden i. Vak. abdestilliert. Aus der zurückbleibenden braungelben Flüssigkeit schieden sich nach 2 Tagen bei Raumtemperatur Kristalle aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation, die bei Zutritt von Luftfeuchtigkeit unterblieb, wurde der Kolben in einen Exsikkator gelegt. Nach einer Woche löste man den überstehenden Sirup mit Äther weg; die zurückbleibenden Kristalle ergaben aus Äther den Schmp. 119°: *Bernsteinsäureanhydrid* (chromatographisch, nach Reaktionen und Misch-Schmp. mit authent. Produkt identisch), Ausb. 2.7%. Aus der äther. Lösung wurde mit Petroläther noch weiteres *Bernsteinsäureanhydrid* als mit *Bernsteinsäure* und *O-Acetyl-glykolsäure* verunreinigtes Produkt gefällt, das nach längerem Stehenlassen über P_2O_5 im Exsikkator kristallisierte und aus Äther rein erhalten wurde. Die Äther/Petroläther-Lösung wurde i. Vak. eingedampft; der gelbliche Sirup ging im Exsikkator nach einiger Zeit in einen Filz von Nadeln über, die aus Äther/Petroläther gereinigt wurden und in allen Eigenschaften mit *O-Acetyl-glykolsäure*, dargestellt durch Acetylierung von *Glykolsäure*, identisch waren. Ausb. 1.8%.



Man kann die Reaktion auch so führen, daß sie langsam abläuft: Man erhitzt kurz auf 65—70°, bis die Reaktion anspringt, was sich durch Gasentwicklung anzeigt (CO_2 , CH_4). Dann muß das Bad so schnell wie möglich auf 50° abgekühlt werden. Gegen Ende der Reaktion kann wieder auf 70° erwärmt werden. So lassen sich neben *O-Acetyl-glykolsäure* und *Bernsteinsäureanhydrid*, die zu etwa den gleichen Ausbeuten wie oben entstehen, auch die bei den Amid-Peressigsäure-Acetanhydrid-Reaktionen auftretenden leichtflüchtigen Reaktionsprodukte nachweisen (*Essigsäure-methylester*, *Propionsäure*).

b) *Zersetzung von Diacetylperoxid in Eisessig*: 10 g *Diacetylperoxid* in 45 ccm Eisessig wurden in einem Ölbad langsam erwärmt. Bei 80° trat schwache Gasentwicklung ein, die bis 100° nicht wesentlich stärker wurde. Nach 3 Tagen bei 80° war fast alles Peroxid zersetzt. Nach Aufarbeiten fand man ca. 1 g *Bernsteinsäure/Bernsteinsäureanhydrid*-Gemisch. Laut Papierchromatogramm kann auch *O-Acetyl-glykolsäure* in kleinen Mengen entstanden sein; es ließ sich aber nicht sicher nachweisen.

7. *N,N*-Dimethyl-*O*-acetyl-glykolsäureamid (5)

a) *O-Acetyl-glykolsäure*: *Glykolsäure* wurde mit *Acetylchlorid* umgesetzt, nachfolgende Vakuumdestillation lieferte das reine Produkt¹⁵⁾. Ausb. 87%, Sdp.₁₀ 140°, Schmp. 66°.

¹⁵⁾ R. Anschütz und W. Bertram, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 466 (1903).

b) *O-Acetyl-glykolsäurechlorid*: *O-Acetyl-glykolsäure* wurde in Acetylchlorid gelöst und mit überschüss. SOCl_2 in das *Säurechlorid* übergeführt. Nach Vakuumdestillation Ausb. 71%, Sdp.₁₀ 55°.

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ClO}_3$ (136.5) Ber. C 35.35 H 3.69 Cl 25.97 Gef. C 35.49 H 3.83 Cl 25.51

c) **5**: Zu der äther. Lösung des *Säurechlorids* wurde eine Lösung von $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ in Äther getropft. Vom abgeschiedenen $(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ wurde abfiltriert, dann die Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Entfernen des letzten Ätherrestes i. Vak. kristallisierte die Substanz beim Anreiben. Ausb. 83%, Schmp. 54°.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (145.2) Ber. C 49.65 H 7.59 N 9.65 Gef. C 49.73 H 7.74 N 9.36

8. *N,N*-Bis-acetoxymethyl-acetamid (**3**)

a) *N-Hydroxymethyl-acetamid*: 59 g *Acetamid*, 30 g *Paraformaldehyd* und 0.5 g K_2CO_3 (der pH-Wert einer mit Wasser aufgenommenen Probe muß 8–9 betragen, bei niedrigeren pH-Werten des Gemisches treten Kondensationsreaktionen ein, die zu Methylen-bis-amiden führen) wurden bei 100° zusammengeschmolzen und 1 Stde. auf dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf 50–60° wurde mit 3 Tropfen 50-proz. Kalilauge versetzt. Im Eisschrank war die Masse einen Tag später durchkristallisiert. Aus gut getrocknetem und frisch dest. Aceton kristallisierte nach Animpfen der größte Teil bei –20°. Durch Einengen wurde eine 2. Fraktion gewonnen. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 45 g (51%), Schmp. 55°, charakteristischer, an Isocyanid erinnernder Geruch. Das *N-Hydroxymethyl-acetamid* blieb im Dünnschichtchromatogramm mit Äther als Laufmittel am Start, aufsteigend in $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (2 : 8) auf Papier hatte es den R_F -Wert 0.4 (Anfärbung mit ammoniakalischer AgNO_3 -Lösung, der 1 Tropfen 10-proz. Natronlauge zugesetzt war).

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$ (89.1) Ber. C 40.04 H 7.86 N 15.73 Gef. C 40.01 H 7.85 N 15.59

b) *N-Acetoxymethyl-acetamid*: 6.5 g *N-Hydroxymethyl-acetamid*, 35 ccm *Acetanhydrid* und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure wurden geschüttelt, dabei trat in der Kälte ohne merkliche Erwärmung Lösung ein. Nach einer Stde. bei 50° und Erkalten wurde in 500 ccm Äther aufgenommen, durch 3stdg. Behandeln mit Na_2CO_3 entsäuert und der Äther i. Vak. abgesaugt. Es hinterblieb ein Öl, das nach 24 Stdn. kristallisierte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus absol. Äther war die Substanz chromatographisch einheitlich (R_F 0.4–0.5, Dünnschichtchromatogramm, Kieselgel, Äther). Ausb. 4.0 g (42%); leicht löslich in Wasser, Äthanol und Dioxan, löslich in Äther.

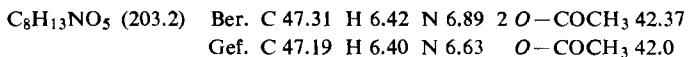
$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$ (131.1) Ber. C 45.81 H 6.86 N 10.67 Gef. C 45.76 H 6.76 N 10.32

c) *N-Hydroxymethyl-N-acetoxymethyl-acetamid*: 2.9 g *N-Acetoxymethyl-acetamid*, 0.7 g *Paraformaldehyd* und 0.2 g K_2CO_3 wurden in einem Bombenrohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 140° erhitzt. Nach Erkalten begann sich ein Festprodukt aus der fast farblosen, zähen Flüssigkeit abzuscheiden. Beim Öffnen wurde geringe Gasentwicklung (CH_2O) beobachtet. Dünnschichtchromatographisch war das Reaktionsprodukt nicht einheitlich, aber es war überwiegend eine Substanz entstanden, die alle Eigenschaften des gewünschten Produktes zeigte (sie blieb im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Äther) wie alle *N-Hydroxymethyl-amide* am Start, reduzierte AgNO_3 und zeigte eine positive Esterreaktion). Bei den schneller laufenden Verunreinigungen wird es sich um Kondensationsprodukte handeln.

d) *N,N*-Bis-acetoxymethyl-acetamid: Das vorstehende Rohprodukt (3.5 g) wurde in 15 ccm *Acetanhydrid* aufgenommen. Nach 3tägigem Stehenlassen und Zugabe von 3 Tropfen konz. Schwefelsäure wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf 50° erwärmt, dann in Äther gelöst, mit Na_2CO_3 entsäuert und der Äther sowie überschüss. *Acetanhydrid* durch Vakuumdestillation (Bad bis 60°) ent-

fernt. Das entstandene Substanzgemisch enthielt dünn-schichtchromatographisch neben einem Rest Acetanhydrid 3 weitere estergruppenhaltige Stoffe. An einer „neutralen“ bis schwach basischen Kieselgelsäule trennte absol. Äther die Substanzen sauber in der gleichen Reihenfolge wie auf dem Dünnschichtchromatogramm. Die letzte Komponente war sehr stark hygroskopisch und zog während des Abtropfens Wasser, so daß in den Auffanggläsern 2 Phasen vorhanden waren. Die Fraktionen wurden durch Blaubandfilter filtriert und nach Abdampfen des Äthers i. Vak. im Exsikkator über H_2SO_4 und P_2O_5 getrocknet.

Das Hauptprodukt (R_f 6.6, Ausb. 3.0 g = 70%), ein blaßgelbes, opaleszierendes, viskoses Öl, war die gewünschte Substanz (3). Sie ist hygroskopisch und in Äther und Wasser löslich, an der Luft geht die Ätherlöslichkeit infolge Wasseraufnahme stark zurück.



Im IR-Spektrum (Film) trat die C=O-Esterbande mit größerer Intensität als die C=O-Amidbande auf, während die Intensität dieser Banden bei 1 etwa gleich ist.

9. *Photolyse-Ansätze*: Ein *N,N*-Dimethyl-acetamid|Diacetylperoxid-Gemisch wurde bei 12° mit kurzwelligem Licht (254 m μ , Hg-Niederdruck-Tauchlampe) bestrahlt. Unter diesen Bedingungen war ohne Bestrahlung noch keine Reaktion zu beobachten. Nach kurzer Bestrahlungszeit trat Gasentwicklung ein (CO₂, CH₄: gasanalytisch, gaschromatographisch), die bis zum Ende der Reaktion (Verbrauch der Peroxids) anhielt. In Abständen von 1 bzw. 2 Stdn. wurden der Peroxidgehalt (jodometrisch) und der Gehalt an 1 (nach dünn-schichtchromatographischer Abtrennung (Kieselgel, Äther) von Begleitprodukten über die nach Umsetzung mit NH₂OH entstehende Hydroxamsäure (Fe-Komplex) photometrisch) bestimmt.

Die Ausb. an 1 (bez. auf peroxidischen Sauerstoff bzw. auf verbrauchtes Peroxid) beträgt nach 2stdg. Reaktionszeit 22%. Nach 12stdg. Bestrahlungszeit, als praktisch alles Peroxid verbraucht war, betrug sie 17.5% (relativ), absolut war sie noch etwas angestiegen (Abbild. 3). An leichtflüchtigen Reaktionsprodukten wurden gaschromatographisch Methylacetat (3%) und Aceton (2%) ermittelt.