

Kurt Schank

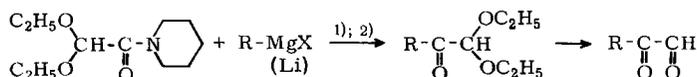
## Sekundäre Dialkoxy-acetamide aus Diketen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

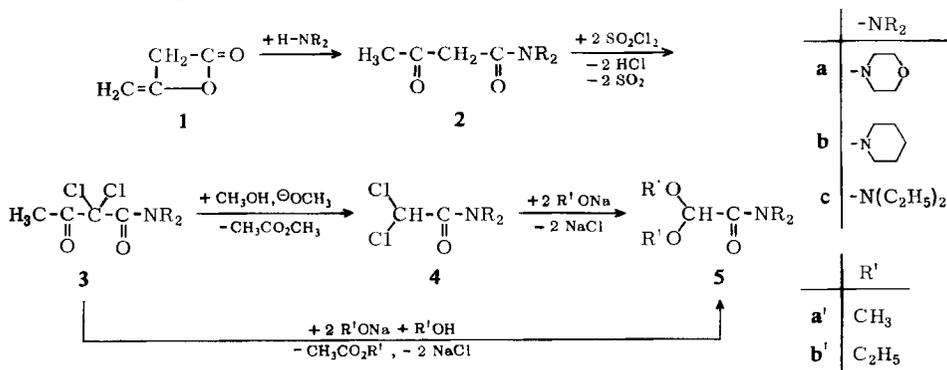
(Eingegangen am 1. Februar 1967)

Ein neuer Syntheseweg zu sekundären Amidinen der Dichloressigsäure und verschiedener Dialkoxy-essigsäuren wird beschrieben, der auf großtechnischen Ausgangsprodukten basiert und für größere Ansätze geeignet ist.

Wohl und Lange<sup>1)</sup> benutzten als erste die Reaktion von Grignard-Verbindungen mit Diäthoxy-essigsäure-piperidid zur Herstellung von Glyoxalacetalen. In der Folgezeit wurde diese Umsetzung von Dakin und Dudley<sup>2)</sup> zur allgemeinen Synthese für Glyoxalacetale sowie der daraus erhältlichen Glyoxale ausgearbeitet. Anstelle der Grignard-Verbindungen wurden mitunter auch lithiumorganische Verbindungen eingesetzt<sup>3)</sup>:

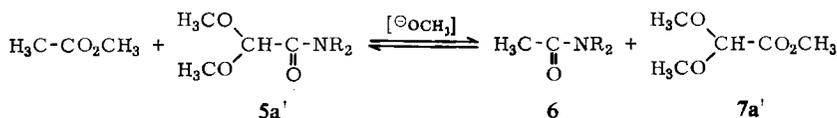


Für Untersuchungen über Sulfonylreduktone und ihre Isomeren<sup>4)</sup> wurden zahlreiche Glyoxale sowie ihre Acetale und zu deren Herstellung nach Wohl und Lange größere Mengen sekundärer Dialkoxy-acetamide benötigt; diese nach der alten Vorschrift aus den entsprechenden Estern und sekundären Aminen zu gewinnen, war jedoch zu kostspielig, umständlich und zeitraubend. Deshalb wurde ein neuer Syntheseweg, ausgehend vom Diketen (1), entwickelt:

1) A. Wohl und M. Lange, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3612 (1908).2) H. D. Dakin und H. W. Dudley, J. chem. Soc. [London] **105**, 2453 (1914).3) R. B. Moffett, B. D. Tiffany, B. D. Aspergren und R. V. Heinzelman, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1687 (1957).4) K. Schank, Chem. Ber. **99**, 48 (1966).

**1** wurde mit den gewünschten sekundären Aminen in bekannter Weise<sup>5)</sup> zu den entsprechenden Acetessigsäure-amiden (**2**) umgesetzt; die Weiterreaktion mit Sulfurylchlorid in Dichlormethan erfolgte in völliger Analogie zur Chlorierung des Acetessigesters<sup>6)</sup>, denn die Amide sind gegen trockenen Chlorwasserstoff beständig. In den Dichlor-acetessigsäure-amiden (**3**) ließ sich nun infolge der stark positivierenden Wirkung der beiden Chloratome auf die benachbarte Carbonylgruppe der Acetylrest mit Basen besonders leicht abspalten, wobei in quantitativer Ausbeute jeweils die entsprechenden Dichlor-acetamide (**4**) entstanden. Diese reagierte ihrerseits mit Natriumalkoholaten leicht zu den erwarteten Dialkoxy-acetamiden (**5**).

Die Amide **5** ließen sich auch unmittelbar aus den sek. Dichlor-acetessigsäure-amiden (**3**) ohne Isolierung der intermediären Stufe der Dichloressigsäure herstellen; jedoch war in diesem Falle die Ausbeute an erwünschtem Endprodukt infolge Umamidierung schlechter:



Zusätzlich wirkte sich auf die Ausbeute an **5** dabei noch ungünstig aus, daß sich die beiden jeweiligen sek. Amide (z. B. **5aa'** und **6a**) durch fraktionierte Destillation nur schlecht trennen ließen.

Die Vorzüge der beschriebenen neuen Synthese liegen einerseits in der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte und den hohen Ausbeuten in den einzelnen Stufen, zum anderen in der Variationsmöglichkeit der sekundären Amid- und der Alkoxygruppen.

Herrn Prof. Dr. B. Eistert danke ich für sein förderndes Interesse, Fräulein M. Bergmann für ihre fleißige Mitarbeit. Die Elementaranalysen wurden nach der Ultramikromethode von Walisch durch Herrn Dipl.-Chem. W. Marks und Herrn K. Schäfer ausgeführt, wofür hier nochmals gedankt sei.

## Beschreibung der Versuche

*Sek. Amide der Acetessigsäure (2):* Die Umsetzungen erfolgten in Anlehnung an die Vorschrift zur Herstellung von Acetessigsäure-anilid<sup>5)</sup>, die Aufarbeitung entweder durch Hochvakuumdestillation oder im Falle des Morpholid's auch durch Umkristallisation des vom Lösungsmittel befreiten Amids aus Toluol.

*Acetessigsäure-morpholid (2a):* Sdp.<sub>0,18</sub> 104°; Schmp. 78–80° nach Reinigung durch Sublimation. Bei der Hochvakuumdestillation wurde ein farbloses, hochviskoses Öl erhalten, das träge kristallisiert. Die nach der Destillation primär erhaltenen Kristalle schmelzen bei 49–52°; Ausb. 96%.

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (171.2) Ber. C 56.1 H 7.65 N 8.2 Gef. C 56.1 H 7.66 N 8.3

Die Substanz ist von Hünig und Mitarbb.<sup>7)</sup> erwähnt, aber nicht rein hergestellt worden.

<sup>5)</sup> J. W. Williams und J. A. Krynitsky, *Org. Syntheses Coll.* Vol. III, 10 (1962).

<sup>6)</sup> F. Allihn, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **11**, 567 (1878); s. a. *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 8, S. 612, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952; sowie W. R. Boehme, *Org. Syntheses* **33**, 43 (1953).

<sup>7)</sup> S. Hünig, E. Benzing und K. Hübner, *Chem. Ber.* **94**, 486 (1961).

*Acetessigsäure-piperidid (2b)*: Sdp.<sub>15</sub> 165° (Lit.<sup>8)</sup>; Sdp.<sub>4</sub> 126–128°.

*Acetessigsäure-diäthylamid (2c)*<sup>9)</sup>.

*Sek. Dichlor-acetessigsäure-amide (3)*: Die Chlorierungen erfolgten in Anlehnung an die Herstellung von 2,2-Dichlor-acetessigester nach *Allihn*<sup>6)</sup>.

3 Mol *sek. Amid 2* in 1.5l absol. Methylenchlorid wurden unter Rühren mit 810 g (6 Mol; 480 ccm) *Sulfurylchlorid* versetzt und nach der Zugabe 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, zuletzt unter Vak. im siedenden Wasserbad. Der Rückstand wurde mit 600 ccm Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und im Scheidetrichter dreimal mit je 200 ccm Wasser ausgeschüttelt. Dann wurde über Calciumchlorid getrocknet und destilliert.

*2,2-Dichlor-acetessigsäure-morpholid (3a)*: Sdp.<sub>10–12</sub> 173°, Sdp.<sub>0.05</sub> 123°; Ausb. 92%.

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (240.0) Ber. C 40.1 H 4.62 N 5.8 Gef. C 40.0 H 4.67 N 6.3

*2,2-Dichlor-acetessigsäure-piperidid (3b)*: Sdp.<sub>0.15</sub> 105°; Ausb. 93%.

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (238.1) Ber. C 45.4 H 5.50 N 5.9 Gef. C 45.8 H 5.51 N 5.8

*2,2-Dichlor-acetessigsäure-diäthylamid (3c)*: Sdp.<sub>12</sub> 139–140°; Ausb. 82% (bez. auf technisches Ausgangsprod.).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (226.1) Ber. C 42.5 H 5.75 N 6.2 Gef. C 42.3 H 5.82 N 6.4

*Sek. Dichloressigsäure-amide (4)*: 0.3 Mol *sek. 2,2-Dichlor-acetessigsäure-amid (3)* in 30 ccm absol. Methanol wurden unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung zur Lösung von 6.9 g (0.3 g-Atom) *Natrium* in 80 ccm absol. *Methanol* (Innentemperatur –5 bis 0°) getropft. Nach der Zugabe wurde noch 30 Min. unterhalb 0° gerührt, mit ca. 35 ccm kalt gesätt. methanol. Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert, vom Natriumchlorid abgenutscht und aus dem Filtrat das Methanol abdestilliert, zuletzt unter Vak. im siedenden Wasserbad. Das jeweilige *sek. Dichloressigsäure-amid (4)* hinterblieb als viskoser Rückstand schon sehr rein in quantitativer Ausb. Beim Abkühlen trat beim Piperidid und Morpholid Kristallisation ein.

*Dichloressigsäure-morpholid (4a)*: Schmp. 66° (Methanol) (Lit.<sup>10)</sup>; 64°.

*Dichloressigsäure-piperidid (4b)*: Schmp. 43.5° (Äther/Petroläther 1 : 1).

Der in der Lit.<sup>11)</sup> angegebene Schmp. 51° trifft nicht zu! Die prozentuale Zusammensetzung wurde durch eine zusätzliche Elementaranalyse bestätigt.

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO (195.9) Ber. C 42.8 H 5.65 N 7.1 Gef. C 42.6 H 5.57 N 7.2

*Dichloressigsäure-diäthylamid (4c)*: Sdp.<sub>9</sub> 117° (Lit.<sup>12)</sup>; Sdp.<sub>0.9</sub> 76°.

*Sek. Dimethoxy-essigsäure-amide (5a')*: 0.25 Mol *sek. Dichloressigsäure-amid (4)* in 75 ccm absol. Methanol wurden unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung langsam zu einer Lösung von 12.08 g (0.5 g-Atom + 5% Überschuß) *Natrium* in 125 ccm absol. *Methanol* gegeben (Innentemperatur bei 0° halten). Dann wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend unter kräftigem Rühren auf dem Wasserbad soweit wie möglich eingengt.

<sup>8)</sup> G. F. Grillot, S. Aftergut, S. Marmor und F. Carrock, J. org. Chemistry **23**, 366 (1958).

<sup>9)</sup> Diese Substanz wurde von den Farbwerken Hoechst zur Verfügung gestellt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

<sup>10)</sup> B. J. Heywood, Engl. Pat. 712745 (1954), C. **1955**, 3736; aus Chloralhydrat in 38-proz. Ausb.

<sup>11)</sup> Y. Ursy und M. Paty, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **252**, 3812 (1961), sowie J. Parrot, J. Hervieu, Y. Ursy und M. Paty, Bull. Soc. chim. France **1964**, 1063.

<sup>12)</sup> A. J. Speziale und R. C. Freeman, J. Amer. chem. Soc. **82**, 909 (1960); s. dort auch frühere Lit.

Danach wurde mit dem abdestillierten Methanol wieder verdünnt, mit methanol. Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert, vom Natriumchlorid abgenutscht und das Filtrat destilliert:

*Dimethoxy-essigsäure-morpholid (5aa')*: Farbloses Öl, Sdp.<sub>10</sub> 142–143°, Ausb. 73%.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (189.2) Ber. C 50.8 H 7.99 N 7.4 Gef. C 50.5 H 8.07 N 7.4

*Dimethoxy-essigsäure-piperidid (5ba')*: Farbloses Öl, Sdp.<sub>10</sub> 130–131°, Ausb. 78%.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (187.2) Ber. C 57.7 H 9.15 N 7.5 Gef. C 57.5 H 9.14 N 7.3

*Dimethoxy-essigsäure-morpholid (5aa')* aus 2.2-Dichlor-acetessigsäure-morpholid (3a): 126.5 g (5.5 g-Atom) Natrium wurden in 1.4 l absol. Methanol gelöst. Nach Abkühlen in Eis/Kochsalz auf –5° wurde eine Lösung von 640 g (2.67 Mol) 3a in 300 ccm absol. Methanol unter kräftigem Rühren zugegeben (die Temperatur soll dabei nicht unter 0° sinken, da sonst derbe Kristalle von Dichloressigsäure-morpholid-natrium ausfallen können!). Nach Aufheizen auf 30–40° erfolgte spontanes Sieden, nach etwa 20 Min. abklingend. Danach wurde noch 1 Stde. bei kräftigem Rühren unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen mit methanol. Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert, vom gebildeten Natriumchlorid abgenutscht und das Filtrat destilliert:

1. Frakt.: 56 g *Dimethoxy-essigsäure-methylester (7a')*, Sdp.<sub>10</sub> 60–62°;

2. Frakt.: 129.1 g farbloses Öl vom Siedeintervall 120–135° bei 10 Torr, bestehend aus einem Gemisch von 6a und 5aa';

3. Frakt.: 271.5 g (54%) analysenreines 5aa', Sdp.<sub>10</sub> 141–143°.

*Diäthoxy-essigsäure-diäthylamid (5cb')* aus 2.2-Dichlor-acetessigsäure-diäthylamid (3c): Zu einer Lösung von 7.25 g (0.3 g-Atom + 5% Überschuß) Natrium in 150 ccm absol. Äthanol wurden 22.6 g (0.1 Mol) 3c in 20 ccm absol. Äthanol gegeben, danach unter Rühren und Rückflußkühlung 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit äthanol. Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert, vom ausgefallenen Natriumchlorid abgenutscht und das Filtrat unmittelbar destilliert. Bei mehreren Ansätzen fand sich 5cb' in 55–60-proz. Ausb. als farbloses Öl, Sdp.<sub>9</sub> 109–110°.

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (203.3) Ber. C 59.1 H 10.41 N 6.9 Gef. C 58.4 H 10.39 N 7.2

[53/67]