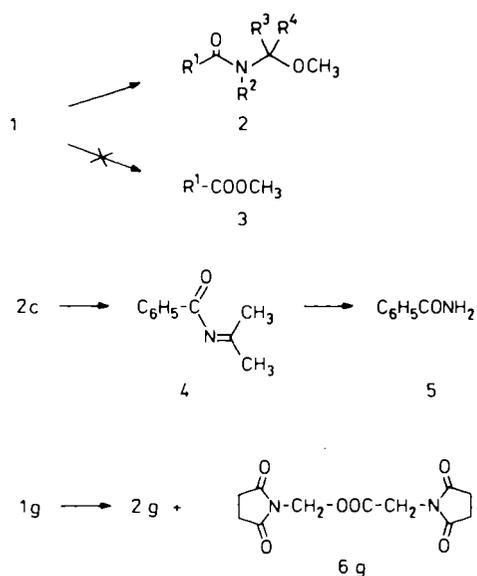


Schema 1. Anodische Oxidation *N*-acylierter α -Aminocarbonsäuren 1

Tab. 2. Elektrolyseprodukte

I	Umsatz ^{a)}	Produkte %	Ausbeuten ^{b)} %
a	92	2a	65
b	97	2b	78
c	100	2c	40 ^{c)}
d	— ^{d)}	—	—
e	94	2e	64
f	92	2f	70
f'	— ^{e)}	2f	n. best.
g	103 ⁰⁾	2g/6g	10/—
h	91 ⁰⁾	2h/6h	25/19

^{a)} Der Umsatz wurde durch Vergleich des gemessenen Säureverbrauchs mit dem theoretisch möglichen Umsatz bei angenommenem Zweielektronenprozeß bestimmt. — ^{b)} Angegeben sind Ausbeuten umkristallisierter oder destillierter Produkte; im ¹H-NMR-Spektrum waren keine anderen Produkte erkennbar (Ausnahme 1h, s. Exp. Ergebnisse). — ^{c)} 2c zersetzt sich beim Aufarbeiten. — ^{d)} 1d wurde nicht elektrolysiert (s. Diskussion der Ergebnisse). — ^{e)} Bestimmung erfolgte mit racem. Material 2f. — ⁰⁾ Bestimmung fehlerhaft wegen 6g bzw. 6h.

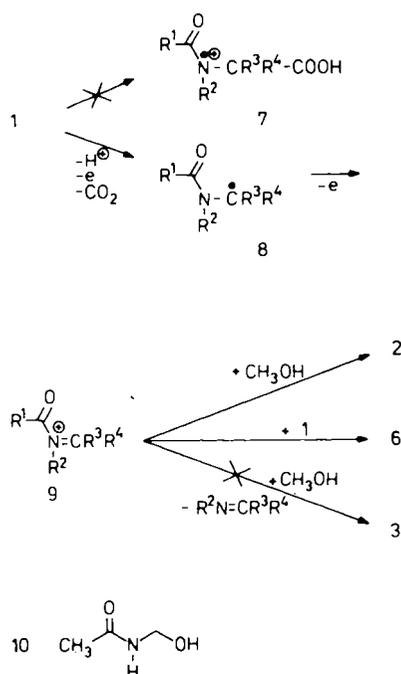
N-Benzoyl-2-methylalanin (1c) bildet laut ¹H-NMR ebenfalls nur eine Verbindung, *N*-(α -Methoxyisopropyl)benzamid (2c). Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser wurde nur Benzamid erhalten. Durch Aufarbeiten in aprotischen Lösemitteln wurde 2c isoliert. Aus diesem entsteht in den für NMR-Spektroskopie üblichen Lösemitteln wie z. B. CCl₄ *N*-Isopropylidenbenzamid (4), das leicht durch das bekannte Spektrum identifizierbar ist⁴⁾. 4 hydrolysiert dann zu Benzamid (5) bei wäßrigem Aufarbeiten. Versuche, das Acylimin 4 direkt durch Elektrolyse im weniger nucleophilen Lösemittel Acetonitril herzustellen, scheiterten an der völligen Unlöslichkeit der Säure 1c im genannten Lösemittel. *N*-Acetylsarkosin (1e) liefert *N*-(Methoxymethyl)-*N*-methylacetamid (2e), das ebenso wie 1e als *Z/E*-Isomerenmischung bezüglich der C–N-Bindung vorliegt⁵⁾. (*R,S*)-*N*-

Acetylalanin (1f) wird wie von Linstead et al.³⁾ und von Mitzlaff⁶⁾ beschrieben in (*R,S*)-*N*-(1-Methoxyethyl)acetamid (2f) übergeführt. (*S*)-(–)-*N*-Acetylalanin (1f') wird zu racemischem Amid 2f elektrolysiert, dabei nimmt der Drehwert der Elektrolyselösung in direkter Abhängigkeit von der transportierten Ladung, d. h. mit der umgesetzten Säure ab. Zuvor war durch ein Blindexperiment bewiesen worden, daß die Elektrolyselösung selber über mehrere Stunden hinweg keine Drehwertänderung erfährt. Erhalt von optischer Aktivität während der Elektrolyse wäre nur mit stereoselektiver Substitution von durch Oxidation der Carboxylatfunktion intermediär entstandener Dioxiranyl-Kationen erklärbar gewesen (s. dazu Lit.^{1b,7)}. Bei den Elektrolysen von *N*-Succinylglycine (1g) und *N*-Phthaloylglycine (1h) wird die Anode mit einem weißen Belag überzogen, der im Falle von 1h dazu führt, daß die Leitfähigkeit in der Zelle rasch abnimmt. 1g wird durch Elektrolyse in *N*-(Methoxymethyl)succinimid (2g) und in Succinylglycine(methyl)ester (6g) umgewandelt. Der bei der Elektrolyse entstehende Anodenbelag ist die Verbindung 6g. Aus *N*-Phthaloylglycine (1h) entstehen neben *N*-(Methoxymethyl)phthalimid (2h) weitere Produkte; im ¹H-NMR-Spektrum des Elektrolyserückstands konnte noch die zu 6g analoge Verbindung 6h an der charakteristischen Verschiebung der N–CH₂–O–CO-Methylen-Gruppe ($\delta = 6.0$) identifiziert, aber nicht isoliert werden. Außerdem tauchen bei etwa 7.5 ppm Protonensignale auf, die nicht zugeordnet werden konnten. Es ist allerdings auszuschließen, daß diese aus einer Öffnung des Imidringes resultieren, d. h. durch heterolytische Fragmentierung entstehen, da die notwendigerweise damit verbundenen Methoxyprotonen der aromatischen Esterfunktion nicht gefunden wurden. Wir nehmen deshalb an, daß es sich um Reduktionsprodukte des Phthalimidgerüsts handelt, das nach Troll und Ollmann⁸⁾ leicht kathodisch reduzierbar ist.

Diskussion der Ergebnisse

Carbonsäuren wie 1, die gleichzeitig eine Amidstruktur aufweisen, sind hinsichtlich elektrochemischer Oxidation ambivalent. Es liegt nahe, den Reaktionsablauf in Analogie zu den früher beschriebenen *O*-acylierten α -Hydroxycarbonsäuren¹⁾ als Non-Kolbe-Reaktion zu formulieren, d. h. durch Oxidation der Carboxylatfunktion und Addition von Methanol an das Kation 9 zur Bildung der Produkte 2 (s. Schema 2), wobei sich dann die Frage erhebt, warum im Gegensatz zu diesen *N*-acetylierte α -Aminocarbonsäuren keine Fragmentierungsprodukte bilden, auch dann nicht, wenn wie bei 1b und 1c durch Erhöhung des Alkylierungsgrades in 2-Stellung die Fragmentierungsreaktion begünstigt wird^{7,9)}.

Zur Klärung, ob eine in der Amidgruppe einsetzende Oxidation in Analogie zum Reaktionstyp der anodischen α -Methoxylierung¹⁰⁾ vorliegt, sollten die *N*-alkylierten Säuren 1d und 1e dienen. Es wurde darauf verzichtet, *N*-Benzoylsarkosin (1d) zu elektrolysieren, da dessen Solvolyse in Methanol über den von Schätzle und Rettenberg¹¹⁾ beschriebenen Reaktionsweg zu Benzoesäure-methylester (3) führen kann, der bei der Elektrolyse auch durch anodische Frag-

Schema 2. Reaktionswege bei der Elektrolyse von *N*-Acyl- α -aminocarbonsäuren **1**


mentierung von **1d** entstehen könnte. Wegen der damit verbundenen Unsicherheit in der Aussage wurde stattdessen *N*-Acetylsarkosin (**1e**) elektrolysiert. Durch Vergleich von **1b** mit **1f** war sichergestellt, daß sich acetylierte und benzoylierte α -Aminocarbonsäuren bei der Elektrolyse prinzipiell gleich verhalten. Entsprechend dem Mechanismus der anodischen Alkoxylierungsreaktion über Radikalkationen wie **7** ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$) hätte man in α -Stellung methoxylierte Produkte von **1e** zumindest als Nebenprodukte erwarten dürfen. Wegen des Fehlens solcher Produkte selbst bei **1e**, dessen Oxidierbarkeit der Amidgruppe durch *N*-Methylierung erleichtert wird^{10d}, kann eine solche Reaktionsweise für *N*-acetylierte α -Aminocarbonsäuren aus diesen formalen Gründen ausgeschlossen werden, weil unserer Meinung nach ein Zerfall von **7** zu **8** nicht plausibel ist. Die anodische Oxidation der Säuren **1g** und **1h** mit Imidstruktur läßt sich ebenfalls zwanglos mit dem Mechanismus der Non-Kolbe-Reaktion erklären. Die Produkte **6g** bzw. **6h** entstehen dabei in Analogie zu der von uns früher schon beobachteten Reaktion¹² durch Addition von Ausgangsmaterial **1** an das Kation **9**. Weil auf diese Weise sowohl durch anodische Oxidation als auch durch nachfolgende Substitutionsreaktion Säure reagiert, führt die Bestimmung des Stromumsatzes durch Titration zwangsläufig zu überhöhten Werten. Es läßt sich nicht eindeutig klären, warum Produkte des Typs **6** nur bei den Beispielen **1g** und **1h** entstehen. Möglicherweise ist die geringere Löslichkeit dieser Säuren und das damit verbundene partielle Auskristallisieren auf den Elektroden alleine ausschlaggebend. Daß in keinem der hier untersuchten Beispiele Kolbe-Produkte, also Dimere des Radikals **8**, entstehen ist leicht verständlich, da die hier gewählten Graphitelektroden wegen der großen realen

Oberfläche bekanntermaßen die Carbenium-Ionen-Route bei der Carbonsäureelektrolyse bevorzugen¹³, zumal die hier erzeugten Radikale **8** wegen der Carbimmonium-Ionen-Resonanz der resultierenden Kationen **9** leicht oxidierbar sind. Für die Sauerstoffanaloge dazu, *O*-acylierte Ketylradikale, wurden sehr niedrige Ionisationspotentiale errechnet¹³. Führt man dagegen die Elektrolyse an Pt-Anoden durch, kann tatsächlich Kolbe-Dimere hergestellt werden³.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß *N*-acylierte α -Aminocarbonsäuren nach dem Mechanismus der Non-Kolbe-Elektrolyse ausschließlich Substitutionsprodukte liefern. Das Fehlen der Fragmentierungsprodukte ist nicht erklärbar durch einen alternativen Reaktionsmechanismus, sondern durch die im Vergleich zu *O*-acylierten Carboxonium-Ionen¹ größere Stabilität der hier erzeugten *N*-acylierten Carbimmonium-Ionen **9**, die auch als Zwischenstufen des allgemeinen Reaktionstyps der Amidoalkylierung¹⁴ formuliert werden. Zum Schluß sei noch erwähnt, daß es sich bei den von Fichter und Schmid²) postulierten „verseifbaren Verbindungen“ ganz offensichtlich um *N*-(Hydroxymethyl)acetamid (**10**) gehandelt haben muß, also dem Substitutionsprodukt der Elektrolyse von *N*-Acetylglycin in Wasser, aus dem dann „langsam Ammoniak austritt“.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben über Geräte siehe Lit.¹¹. — CD-Spektrometer: Jafco J41C.

Die Darstellung der *N*-acylierten α -Aminocarbonsäuren **1** erfolgte nach literaturbekannten Verfahren. Die Substanzen zeigten die erwarteten ¹H-NMR- und IR-Spektren. Die Schmelzpunkte stimmten mit den Literatur-Werten überein. *N*-Benzoylglycin (**1a**), (*R,S*)-*N*-Benzoylalanin (**1b**) und *N*-Benzoyl-2-methylalanin (**1c**) wurden nach Lit.¹⁵ hergestellt. *N*-Benzoylsarkosin (**1d**) entstand nach Lit.¹⁶). *N*-Acetylsarkosin (**1e**) und (*R,S*)-*N*-Acetylalanin (**1f**) wurden nach dem in Lit.¹⁷) beschriebenen Verfahren hergestellt. — *S*-(−)-*N*-Acetylalanin (**1f'**) wurde von der Fa. Sigma in 99proz. Reinheit bezogen ($[\alpha]_D^{20} = -40.9$, Methanol, $c = 4.4$; vgl. Lit.¹⁸). *N*-Succinylglycin (**1g**) wurde nach Lit.¹⁹) hergestellt; zur Erzielung eines reineren Produktes wurde die erstarrte Schmelze in siedendem Ethanol gelöst und die Lösung mit Aktivkohle behandelt. Nach Entfernen des Lösemittels wurde aus Essigester umkristallisiert. *N*-Phthaloylglycin (**1h**) war nach Lit.²⁰) zugänglich.

Die Elektrolysen der *N*-acylierten α -Aminocarbonsäuren **1** wurden wie in Lit.^{1a}) beschrieben durchgeführt. Die in Tab. 2 angegebenen Ausbeuten stammen aus Elektrolysen, die laut Titration bis zum vollständigen Umsatz der Säuren durchgeführt wurden, danach wurde das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Im einzelnen wurden folgende Produkte isoliert:

N-(Methoxymethyl)benzamid (**2a**) durch Umkristallisieren des Elektrolyserückstandes. Schmp. 72°C (Lit.³) 72.5°C).

N-(1-Methoxyethyl)benzamid (**2b**): Schmp. 87–89°C (Lit.³) 88.5°C).

N-(α -Methoxyisopropyl)benzamid (**2c**): Der Elektrolyserückstand wird in Ether aufgenommen, die Lösung mit wäßrigem Hydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und mit Petrother ausgefällt; **2c** fällt durch einen schwach ausgeprägten, mentholartigen Geruch auf. Schmp. 104°C. — IR (KBr): 3440–3300 cm^{-1} (NH); 3060–2920 (CH); 2820 (OCH₃); 1660 (Amid I); 1600 (aromat).

C=C); 1580 (Amid II). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.65$ (s, 6H, CH_3); 3.30 (s, 3H, OCH_3); 6.1 (breit, 1H, NH); 7.33 (m, 3H, arom. H); 7.70 (m, 2H, arom. H). — Nach längerem Stehenlassen entsteht das in Lit.⁴⁾ beschriebene Spektrum von *N-Isopropylidenbenzamid* (**4**); der bei 2.05 ppm entstehende Peak verschwindet nicht mit D_2O , ist also kein Aceton; bei Spreizung des Signals zeigt sich, daß erwartungsgemäß ein Dublett vorliegt. Eine Tautomerisierung zum korrespondierenden Enamid wird auch über Tage hinweg nicht beobachtet, es entsteht kein Peak bei $\delta = 5.55$ (vgl. Lit.⁴⁾). Die Bildung von **4** erfolgt in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ erheblich schneller.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.25) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25
Gef. C 68.22 H 7.74 N 7.18

N-(Methoxymethyl)-N-methylacetamid (**2e**): Isolierung durch Destillation. Sdp. $41^\circ\text{C}/1.2$ Torr (Lit.²¹⁾ $45-50^\circ\text{C}/1$ Torr). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.07$ (d, $J = 0.3$ Hz, 3H, CH_3CO); 2.86 (d, $J = 0.3$ Hz, 3H, NCH_3 , *E*-Form); 2.96 (s, 3H, NCH_3 , *Z*-Form); 3.15 (s, 3H, OCH_3 , *Z*-Form); 3.23 (s, 3H, OCH_3 , *E*-Form); 4.67 (s, 2H, NCH_2); die Zuordnung der Signale erfolgte aufgrund $^5J_{\text{HH}}$ -Long-range Kopplung der *anti*-ständigen Methylgruppen in der *E*-Form. Die übrige Zuordnung ergab sich aus der Integration: *Z*-Form 36%, *E*-Form 64% (vgl. Lit.²²⁾). Durch Doppelresonanzexperimente (Sättigungstransfer)²³⁾ konnte gezeigt werden, daß sich *Z*- und *E*-Form bei Raumtemp. ineinander umlagern. In CDCl_3 ergab sich ein anderes Spektrum: $\delta = 2.2$ (s, 3H, CH_3CO); 3.0 (s, 3H, NCH_3); 3.3 (s, 3H, OCH_3); 3.35 (s, 3H, OCH_3); 4.7 (s, 2H, NCH_2); 4.8 (s, 2H, NCH_2).

N-(1-Methoxyethyl)acetamid (**2f**) kristallisiert bei der Destillation in der Vorlage aus. Schmp. 25°C (vgl. Lit.³⁾).

S-(−)-N-Acetylalanin (**1f'**) wurde in einer Mikroapparatur nach Lit.^{1c)} elektrolysiert. Etwa alle 15 min wurde die Elektrolyse unterbrochen und der Drehwert der Lösung gemessen (graphische Darstellung s. Lit.^{1b)}). CD-Spektren der nach der Elektrolyse erhaltenen Lösung von **2f** zeigen keine optische Aktivität im Bereich zwischen 220 und 660 nm, in dem die Verbindung **2f** laut UV-Spektrum absorbiert ($\lambda_{\text{max}} = 220$ nm, $\lg \epsilon = 2.6$, Methanol) (Abb. s. Lit.^{1b)}).

N-(Methoxymethyl)succinimid (**2g**) durch Destillation des Elektrolyserückstands; Reinheit laut GC 98.5%. Sdp. $83^\circ\text{C}/0.1$ Torr (Lit.²⁴⁾ $70^\circ\text{C}/0.1$ Torr). — IR (kapillar): $3000-2930$ cm^{-1} (CH); 2820 (OCH_3); 1770, 1705 (Imid). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.77$ (s, 4H, CH_2CH_2); 3.38 (s, 3H, OCH_3); 4.87 (s, 2H, CH_2). — Als Rückstand der Destillation verbleibt *N-Succinylglycin-(succinylmethyl)-ester* (**6g**) und kristallisiert beim Abkühlen aus. Die Substanz ist nach Abpressen auf einer Tonplatte analysenrein und läßt sich aus den gängigen Lösemitteln nicht umkristallisieren. Schmp. $185-190^\circ\text{C}$. — IR (KBr): $3000-2940$ cm^{-1} (CH); 1750, 1710 (Imid). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.70, 2.73$ ($2 \times \text{s}, 2 \times 4$ H, CH_2CH_2 , durch Spreizung erkennbar, nicht zuzuordnen); 4.15 (s, 2H, NCH_2CO); 5.35 (s, 2H, NCH_2O).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (268.2) Ber. C 49.26 H 4.51 N 10.44
Gef. C 49.31 H 4.69 N 10.23

N-(Methoxymethyl)phthalimid (**2h**) durch mehrmaliges Umkristallisieren des mit Hydrogencarbonat säurefrei gewaschenen Elektrolyserückstands. Schmp. $114-119^\circ\text{C}$ (Lit.²⁵⁾ $121-123^\circ\text{C}$). Der Mischungsschmelzpunkt mit auf anderem Wege hergestellter Substanz^{1b)} betrug 120°C .

CAS-Registry-Nummern

1a: 495-69-2 / **1b**: 115245-45-9 / **1c**: 57224-51-8 / **1d**: 2568-34-5 / **1e**: 5888-91-5 / **1f**: 1115-69-1 / **1f'**: 97-69-8 / **1g**: 5694-33-7 / **1h**: 4702-13-0 / **2a**: 13156-28-0 / **2b**: 115245-46-0 / **2c**: 115245-47-1 / **2e**: 38592-02-8 / **2f**: 55204-51-8 / **2g**: 98196-90-8 / **2h**: 1954-06-9 / **4**: 78007-58-6 / **6g**: 115245-48-2

- ^{1) 1a)} H. G. Thomas, St. Kessel, *Chem. Ber.* **118** (1985) 2777. —
- ^{1b)} Teil der *Dissertation* von St. Kessel, Techn. Hochschule Aachen, 1985. — ^{1c)} H. G. Thomas, St. Kessel, E. Müller, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2173; *Erratum* Lit.^{1c)}: **4b** in Schema 1 ist Benzoesäure-methylester ohne ^{18}O .
- ²⁾ F. Fichter, M. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **3** (1920) 704.
- ^{3a)} R. P. Linstead, B. R. Shepard, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2854. — ^{3b)} T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto, M. Miyasaki, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1552; D. Seebach, Ph. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 2342; T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2590; Ph. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **98** (1986) 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986); Ph. Renaud, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1704; Ph. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986**, 424.
- ⁴⁾ S. Jendrejzewski, W. Steglich, *Chem. Ber.* **114** (1981) 1337.
- ⁵⁾ Es liegt ein dynamisches Gleichgewicht vor. Zuordnung und Diskussion s. Lit.^{1b)}.
- ⁶⁾ M. Mitzlaff, Ger. Offen, 2,337,616 (1973) [*Chem. Abstr.* **82** (1975) P 177239d].
- ⁷⁾ H. G. Thomas, J. Gabriel, J. Fleischhauer, G. Raabe, *Chem. Ber.* **116** (1983) 375.
- ⁸⁾ T. Troll, G. W. Ollmann, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3497.
- ⁹⁾ C. A. Grob, *Angew. Chem.* **81** (1969) 543; s. dort Tab. 3 und dazu zitierte Literatur.
- ^{10) 10a)} T. Shono, *Tetrahedron* **40** (1984) 811. — ^{10b)} M. Mitzlaff, J. Cramer, R. Pistorius, *Chem.-Ing.-Tech.* **54** (1982) 601. — ^{10c)} Ausführliche Diskussion s. Lit.^{1b)}. — ^{10d)} T. Shono, H. Hamaguchi, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4264; vgl. die dort verwendeten Verbindungen **21** und **23**.
- ¹¹⁾ E. Schätzle, M. Rettenberg, *Experientia* **21** (1965) 373.
- ¹²⁾ H. G. Thomas, E. Katzer, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 887.
- ¹³⁾ Diskussion s. Lit.^{1b)}.
- ¹⁴⁾ H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85–110, 181–212.
- ¹⁵⁾ R. E. Steiger, *J. Chem. Soc.* **1944**, 396.
- ¹⁶⁾ W. Cocker, A. Lapsworth, *J. Chem. Soc.* **1931**, 1894.
- ¹⁷⁾ M. Bergmann, F. Stern, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63** (1930) 437.
- ¹⁸⁾ S. M. Birnbaum, L. Levintow, R. B. Kingsley, J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.* **194** (1952) 455.
- ¹⁹⁾ J. Scheiber, H. Reckleben, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46** (1913) 1100.
- ²⁰⁾ A. K. Bose, F. Greer, C. C. Price, *J. Org. Chem.* **23** (1958) 1335.
- ²¹⁾ *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, Bd. 4, E III, S. 125, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1962.
- ²²⁾ C. A. Evans, D. L. Rabenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 7312.
- ²³⁾ H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 304, Thieme, Stuttgart 1973.
- ²⁴⁾ L. W. Kissinger, H. E. Ungnade, *J. Org. Chem.* **23** (1958) 815.
- ²⁵⁾ s. Lit.²¹⁾, E III/IV, Bd 21, S. 5108 (1979).

[20/88]