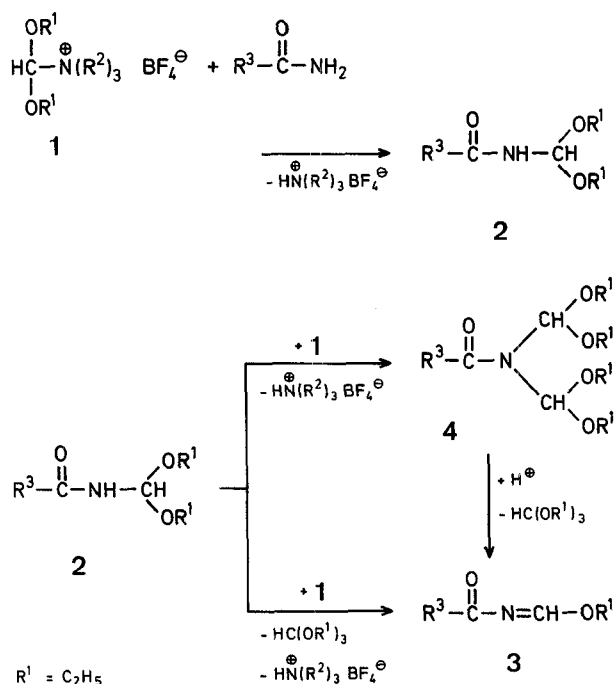


Triacylamin-bis-acetale, sekundäre *N*-Acylformamid-acetale und *N*-Äthoxymethylenamide durch Dialkoxymethylierung von primären Carbonsäureamiden¹

Siegfried KABUSS, Wolfgang TRITSCHLER*, Albrecht LIENEMANN²
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Brsg.,
D-78 Freiburg, Albertstraße 21

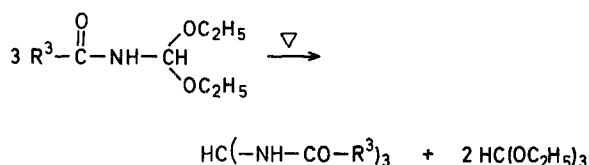
Wie sekundäre Carbonsäureamide³ reagieren auch primäre Amide mit Dialkoxymethyl-trialkylaminium-salzen (1)⁴ unter Substitution der aciden H-Atome der Amid-Gruppe durch Dialkoxymethyl-Gruppen. In Abhängigkeit von der Struktur des Amids und dem Molverhältnis der Reaktanden entstehen sekundäre *N*-Acylformamid-acetale (2), *N*-Äthoxymethylen-amide (3) oder – durch zweifache Dialkoxymethylierung – Triacylamin-bis-acetale (4).



Setzt man primäre Carbonsäureamide mit Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (1) im Molverhältnis 1:1

bei Temperaturen von -5° bis -10° in Dichloromethan um, so entstehen die sekundären *N*-Acylamidacetale 2 in Ausbeuten von 70–80% als gut kristallisierende, jedoch thermolabile Verbindungen, die durch Umkristallisieren bei Raumtemperatur rein zu erhalten sind (s. Tab. 1). Sie sind N.M.R.-spektroskopisch durch das charakteristische Dublett ($J=8$ Hz) für das acetalische Proton bei $\delta \approx 6$ ppm, hervorgerufen durch Spin-Kopplung mit dem N-H-Proton, leicht zu identifizieren.

Beim Erhitzen in Lösung disproportionieren die sekundären *N*-Acylamidacetale (2) zu den entsprechenden Tris[acylaminol]-methanen⁵ und Triäthyl-orthoformiat:



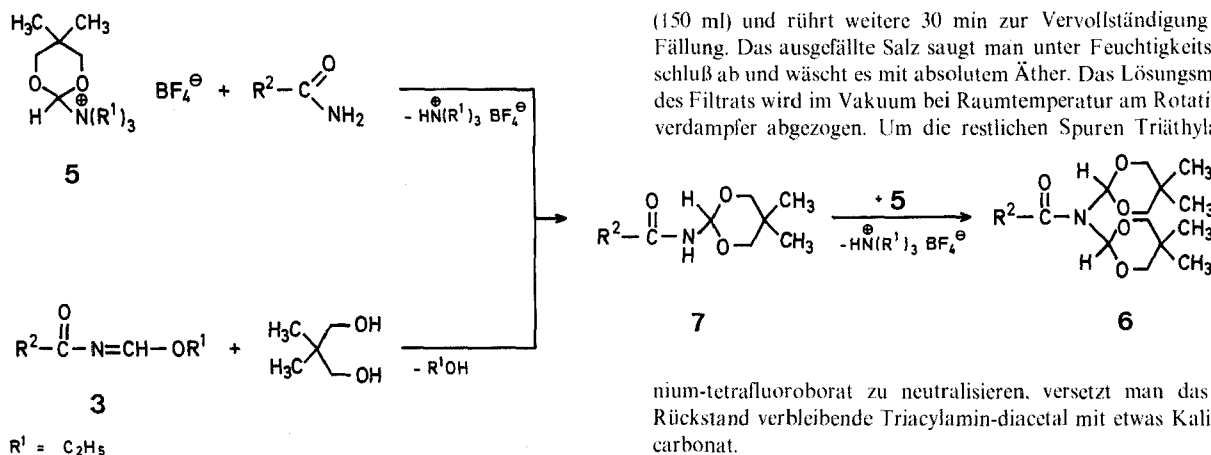
Bei Verwendung von überschüssigem (2–3 mol) Dialkoxymethyl-aminiumsalz (1) kann man unter den o.g. Reaktionsbedingungen aus Formamid und Acetamid die Produkte der zweifachen Dialkoxymethylierung, nämlich die Triacylamin-bis-acetale 4 in guten Ausbeuten erhalten (s. Tab. 2). Die Bis-acetale 4 sind frablose, ölige Flüssigkeiten, die sich im Hochvakuum unersetzt destillieren lassen. Sie sind im ¹H-N.M.R.-Spektrum insbesondere durch die temperaturabhängige Aufspaltung des Signals der beiden acetalischen Protonen bei $\delta \approx 5.5$ –6 ppm charakterisiert, die durch die behinderte Rotation um die Amid-Bindung hervorgerufen wird. Unter Säure-Katalyse fragmentieren die Bis-acetale 4 zu *N*-Äthoxymethylen-amiden (3) und Triäthyl-orthoformiat.

Die höheren Homologen der Carbonsäureamide ($R^2 \geq C_2H_5$) werden mit überschüssigem Salz (1) nicht in Bis-acetale (4) umgewandelt; vielmehr erfolgt unter Bildung von Triäthyl-orthoformiat Eliminierung zu *N*-Äthoxymethylen-amiden (3), leicht beweglichen, farblosen Flüssigkeiten, die sich im Vakuum unersetzt destillieren lassen. Wird die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, so betragen die Ausbeuten an 3 70–90% (s. Tab. 3). Charakteristische Absorption im ¹H-N.M.R.-Spektrum ist das Signal des olefinischen Protons der Äthoxymethylen-Gruppe bei $\delta \approx 8$ ppm.

Verwendet man als Dialkoxymethylierungsmittel für Carbonsäureamide 5,5-Dimethyl-2-triäthylaminio-1,3-dioxan-tetrafluoroborat (5)⁴, so gelingt auch bei den höheren Homologen der Amide die zweifache Dialkoxymethylierung in guten Ausbeuten (s. Tab. 4). Die cyclischen Triacylamin-bis-acetale 6 sind kristalline Substanzen, die sich ohne Zersetzung aus inerten Lösungsmitteln umkristallisieren lassen.

Bei Umsetzung von Carbonsäureamiden mit äquimolaren Mengen des Dioxan-Derivates 5 gelingt es nur in Ausnahmefällen, die sekundären cyclischen *N*-Acylformamid-acetale 7 in reiner Form zu fassen (s. Tab. 5). In den meisten Fällen entstehen schwer trennbare Gemische von Mono- und Disubstitutionsprodukt (6 bzw. 7).

Die Herstellung reiner sekundärer *N*-Acylformamid-acetale (7) gelingt jedoch durch Umsetzung der *N*-Äthoxymethylen-amide 3 mit Neopentylglykol (s. Tab. 5) in siedendem Benzol, wobei der gebildete Alkohol durch azeotrope Destillation entfernt wird. Die cyclischen *N*-Acylformamid-acetale 7 sind gut kristallisierende Substanzen, die im Gegensatz zu den analogen offenkettigen Acetalen (2) thermisch stabil sind.



Sekundäre N-Acylformamid-acetale (2) aus Diäthoxymethyltriäthylaminium-tetrafluoroborat (1) und primären Carbonsäureamiden; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (60 mmol) wird mit dem über Phosphorpentoxid getrockneten primären Amid (50 mmol) in absolutem Dichloromethan (20 ml) 1 h bei -5° bis -10° unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zur Fällung des Triäthylaminium-Salzes versetzt man mit absolutem Äther (150 ml) und rührt weitere 30 min zur Vervollständigung der Fällung bei dieser Temperatur. Das ausgefallene Salz saugt man unter Feuchtigkeitsausschluß ab und wäscht es mit absolutem Äther aus. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Das als Rückstand verbleibende Acetal wird bei Raumtemperatur in absolutem Petroläther (30–50°)/Äther gelöst. Man läßt bei -20° kristallisieren. Die ausgefallenen Kristalle saugt man mit einer auf -20° gekühlten Fritte unter Feuchtigkeitsausschluß ab, wäscht mit wenig kaltem Petroläther (30–50°) und entfernt die Lösungsmittelreste im Vakuum (s. Tab. 1).

Tabelle 1. Sekundäre N-Acylformamid-acetale (2) aus Diäthoxymethyltriäthylaminium-tetrafluoroborat (1) und primären Carbonsäureamiden^a

R^3	Ausbeute [%]	F ^b	N.M.R.-Signal des α -H-Atoms ^c δ [ppm]
CH_3	70	24–26°	5.83
C_2H_5	80	47–48°	5.85
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	72	35–36° ^d	5.88
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	30	82°	5.81
$-\text{CH}=\text{CH}_2$	75	71–72°	5.93
C_6H_5	55	53–56°	6.10
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	95	83°	5.78

^a Die Verbindungen 2 gaben bei der Verbrennungsanalyse zufriedenstellende Werte.

^b aus Äther/Petroläther (30–50°) bei Raumtemperatur.

^c Dublett; $J = 8$ Hz; Lösungsmittel: CCl_4 .

^d aus Petroläther (30–50°).

Triäthylamin-bis-acetale (4) aus Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (1) und primären Carbonsäureamiden; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (60 mmol) wird mit dem über Phosphorpentoxid getrockneten primären Amid (25 mmol) in absolutem Dichloromethan (20 ml) 1 h bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zur Ausfällung des Triäthylaminium-tetrafluoroborats versetzt man mit absolutem Äther

(150 ml) und rührt weitere 30 min zur Vervollständigung der Fällung. Das ausgefallene Salz saugt man unter Feuchtigkeitsausschluß ab und wäscht es mit absolutem Äther. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Um die restlichen Spuren Triäthylami-

nium-tetrafluoroborat zu neutralisieren, versetzt man das als Rückstand verbleibende Triäthylamin-diacetal mit etwas Kaliumcarbonat.

Aufarbeitung:

N,N-Bis[diäthoxymethyl]-formamid (4; $\text{R}^3 = \text{H}$): Das Rohprodukt wird über Kaliumcarbonat an der Öldiffusionspumpe destilliert (Druck $\sim 10^{-3}$ torr, Siedebereich: 50–60°).

N,N-Bis[diäthoxymethyl]-acetamid (4; $\text{R}^3 = \text{CH}_3$): Man läßt das ölige Rohprodukt bei -20° kristallisieren, löst es bei 0° in absolutem Petroläther (30–50°) und läßt es bei -20° wieder auskristallisieren. Das Bis-acetal saugt man mit einer auf -20° gekühlten Fritte unter Feuchtigkeitsausschluß ab, wäscht es mit wenig kaltem Petroläther (30–50°) und entfernt die Lösungsmittelreste im Vakuum.

Tabelle 2. Triäthylamin-bis-acetale (4) aus Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (1) und primären Carbonsäureamiden^a

R^3	Ausbeute [%]	Kp bzw. F	N.M.R.-Signal der α -H-Atome ^b δ [ppm]
H	93	Kp: 50–60°/0.001 torr F: $\sim 0^\circ$ ^c	5.41; 6.05
CH_3	46	Kp: 60–70°/0.001 torr F: ~ 10 –12° ^d	5.43°

^a Die Bis-acetale 4 gaben bei der Verbrennungsanalyse zufriedenstellende Werte.

^b in CCl_4 als Lösungsmittel.

^c nach Destillation.

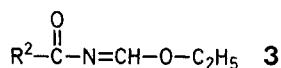
^d aus Petroläther (30–50°).

^e nicht aufgespalten bei 36°.

N-Äthoxymethylen-carbonsäureamide (3) aus Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (1) und primären Carbonsäureamiden; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluoroborat (150 mmol) wird mit dem über Phosphorpentoxid getrockneten primären Amid (50 mmol) in absolutem Dichloromethan (60 ml) 1 h bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend wird die Kühlung entfernt und 2 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Zur Ausfällung des Triäthylaminium-Salzes versetzt man mit absolutem Äther (300 ml) und rührt 30 min zur Vervollständigung der Fällung. Das ausgefallene Salz saugt man unter Feuchtigkeitsausschluß ab und wäscht es mit absolutem Äther aus. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach dem Abdestillieren des Triäthyl-orthoformates im Vakuum (Kp: 44°/11 torr) wird das N-Äthoxymethylen-carbonsäureamid im Vakuum feindestilliert (s. Tab. 3).

Tabelle 3. *N*-Äthoxymethylen-carbonsäureamide (**3**) aus Diäthoxymethyl-triäthylaminium-tetrafluorborat (**1**) und primären Carbonsäureamiden^a



R ² (R ¹ = C ₂ H ₅)	Ausbeute [%]	Kp/torr	N.M.R.-Signal des α-H-Atoms ^b δ[ppm]
CH ₃	~37 ^c	Kp: 41–43°/11 ^d	8.06
C ₂ H ₅	82	Kp: 61°/17	8.05
<i>n</i> -C ₃ H ₇	70	Kp: 76°/17	8.02
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	70	Kp: 52°/0.4	7.98
—CH=CH ₂	~24 ^c	Kp: 44–46°/11 ^{d,e}	8.16
C ₆ H ₅	96	Kp: 80°/0.4	8.30
—CH ₂ —C ₆ H ₅	33	Kp: 91°/0.4	7.86

^a Die Verbindungen **3** gaben bei der Verbrennungsanalyse zufriedenstellende Werte.

^b in CCl₄ als Lösungsmittel.

^c Ermittelt aus dem Intensitätsverhältnis der ¹H-N.M.R.-Signale.

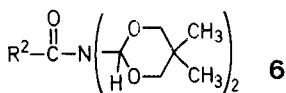
^d Siedepunkte der Gemische mit Triäthyl-orthoformiat.

^e polymerisiert teilweise bei der Destillation.

Triacylamin-bis-acetale (6) aus 5,5-Dimethyl-2-triäthylaminio-1,3-dioxan-tetrafluorborat (5) und primären Carbonsäureamiden: allgemeine Arbeitsvorschrift:

5,5-Dimethyl-2-triäthylaminio-1,3-dioxan-tetrafluorborat (60 mmol) wird mit dem primären Amid (25 mmol) in absolutem Dichloromethan (20 ml) 1 h bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zur Ausfällung des Triäthylaminium-Salzes versetzt man mit absolutem Äther (150 ml) und rührt weiter 30 min zur Vervollständigung der Fällung bei dieser Temperatur. Das ausgefällte Salz saugt man unter Feuchtigkeitsausschluß ab und wäscht es mit absolutem Äther aus. Das Lösungsmittel des Filtrats wird im Vakuum bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen und das als Rückstand verbleibende Bis-acetal aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert (s. Tab. 4).

Tabelle 4. Triacylamin-bis-acetale (**6**) aus 5,5-Dimethyl-2-triäthylamino-1,3-dioxan-tetrafluorborat (**5**) und primären Carbonsäureamiden^a



R ²	Ausbeute [%]	F	N.M.R.-Signal der α-H-Atome ^b δ[ppm]
H	67	156–158.5° ^c	5.53; 5.97 breit
CH ₃	50	133–133.5° ^d	5.77 ^f
—CH=CH ₂	54	138° ^c	5.95 ^f
<i>n</i> -C ₃ H ₇	81	135–136° ^c	5.78 ^f
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	84	133–134° ^c	5.78 ^f

^a Die Bis-acetale **6** ergaben bei der Verbrennungsanalyse zufriedenstellende Werte.

^b in CCl₄ als Lösungsmittel.

^c aus Petroläther (30–50°)/CCl₄.

^d aus Äther.

^e aus Äther/Petroläther (30–50°).

^f nicht aufgespalten bei 36°.

Cyclische *N*-Acylformamidacetale (7): allgemeine Arbeitsvorschrift:

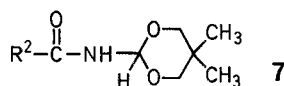
Methode A: aus 5,5-Dimethyl-2-triäthylaminio-1,3-dioxan-tetrafluorborat (**5**) und primären Carbonsäureamiden:

5,5-Dimethyl-2-triäthylaminio-1,3-dioxan-tetrafluorborat (60 mmol) wird mit dem primären Amid (50 mmol) 1 h bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Man verfährt bei der Aufarbeitung wie bei **6** angegeben (s. Tab. 5).

Tabelle 5. Cyclische *N*-Acylformamidacetale (7)^a

Methode A: aus 5,5-Dimethyl-2-triäthylaminio-1,3-dioxan-tetrafluorborat (**5**) und primären Carbonsäureamiden

Methode B: aus *N*-Äthoxymethylen-carbonsäureamiden (**3**) und 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol



R ²	Ausbeute [%]	F ^b	N.M.R.-Signal des α-H-Atoms ^c δ[ppm]	Lösungs- mittel	Me- thode
C ₂ H ₅	70	64–65°	5.79	CCl ₄	A
<i>n</i> -C ₃ H ₇	67	70–71°	5.80	CCl ₄	B
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	55	51°	5.83	CCl ₄	B
—CH=CH ₂	51	105°	5.90	CH ₂ Cl ₂	B
C ₆ H ₅	58	152–154.5° ^d	6.08	CH ₂ Cl ₂	A
—CH ₂ —C ₆ H ₅	52	89–90°	5.87	CH ₂ Cl ₂	B

^a Verbindungen **7** gaben bei der Verbrennungsanalyse zufriedenstellende Werte.

^b aus Petroläther (30–50°)/CCl₄.

^c Dublett; *J* = 8 Hz.

^d aus CCl₄.

Methode B: aus *N*-Äthoxymethylen-carbonsäureamiden (**3**) und 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol: Das *N*-Äthoxymethylen-carbonsäureamid (20 mmol) wird mit getrockneten 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (20 mmol) in absolutem Benzol (40 ml) 1 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das sich bildende Azeotrop Benzol/Äthanol destilliert. Der Rest des Lösungsmittels wird im Vakuum am Rotationsverdampfer abgezogen. Das als Rückstand verbleibende cyclische *N*-Acylformamidacetal wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert (s. Tab. 5).

Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Eingang: 20. Dezember 1974

* jetzt: Boehringer Mannheim GmbH, D-68 Mannheim, Sandhofer Str.

¹ Auszugsweise vorgetragen auf der Westdeutschen Chemiedozenten-Tagung 1973 in Münster.

² A. Lienemann, Staatsexamensarbeit, Freiburg/Brsg. 1974.

³ S. Kabuß, W. Tritschler, *Synthesis* **1972**, 418.

⁴ S. Kabuß, W. Tritschler, *Synthesis* **1971**, 312.

⁵ H. Brederick, E. Effenberger, H. J. Treiber, *Chem. Ber.* **96**, 1505 (1963).