

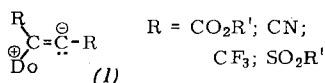
## Additionen an die aktivierte CC-Dreifachbindung

VON E. WINTERFELDT [\*]

*An einigen Beispielen werden die Möglichkeiten für Additionen an die aktivierte CC-Dreifachbindung behandelt. Die Additionen von Donatoren, die keinen aktiven Wasserstoff enthalten, werden allgemein über einen dipolaren Primärkomplex eingeleitet, der sich durch Umlagerungs-, Cyclisierungs- und Additionsreaktionen stabilisieren kann. Präparative Aspekte dieser Reaktionen werden ebenfalls diskutiert. Es eröffnen sich Wege zur Gewinnung von Heterocyclen, insbesondere Pyrrol- und Thiophen-Derivaten.*

### I. Einleitung

Die spezielle Reaktionsbereitschaft der CC-Dreifachbindung gegenüber nucleophilen Reagentien ist für viele präparativ interessante Reaktionen und für wichtige technische Prozesse von großer Bedeutung. Diese Reaktivität ist bei konjugierten Polyinen noch erheblich stärker. Über die Additionen an diese Verbindungen ist bereits zusammenfassend berichtet worden [1]. Da sowohl über die 1,3-dipolaren Additionen [2] als auch über die Dienreaktionen [3] Übersichtsreferate erschienen sind, sollen hier ausschließlich die nucleophilen Additionen an die durch Acceptorgruppen aktivierte CC-Dreifachbindung betrachtet werden. Die durch derartige funktionelle Gruppen polarisierte Dreifachbindung ist sehr reaktionsfähig und wird von vielen nucleophilen Partnern oft überraschend leicht angegriffen. Man erhält dabei – wenn dies möglich ist – direkt die Additionsprodukte in meistens sehr hohen Ausbeuten. In den anderen Fällen stabilisiert sich der Primärkomplex des allgemeinen Typs (1) unter Umlagerung oder Cyclisierung oder unter Weiter-

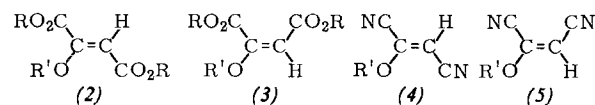


reaktion mit einem zweiten mol der Acetylenverbindung, wodurch die verschiedensten Heterocyclen leicht zugänglich werden.

### II. Additionen von Verbindungen mit beweglichem Wasserstoff

#### 1. Addition von Alkoholen

Die Addition von Alkoholen und Phenolen kann sowohl durch Alkoholat [4] als auch durch tertiäre Amine [5] katalysiert werden; man gelangt dabei unter vorwiegender *trans*-Addition [4,6] im Falle des Acetylendicarbonsäure-diester [\*\*] zu Enoläthern vom Typ (2). Bei thermischen Additionen ( $\approx 180^\circ\text{C}$ ) überwiegt



dagegen das Derivat (3). Zu analogen Ergebnissen führen die Additionen an den Propiolsäureester [\*\*\*]. Die Dinitrile vom Typ (5) entstehen überwiegend aus Dicyanacetylen und den entsprechenden primären oder sekundären Alkoholen bereits bei Raumtempera-

[\*] Priv.-Doz. Dr. E. Winterfeldt  
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität  
1 Berlin 12, Hardenbergstraße 34

[1] F. Bohlmann, *Angew. Chem.* 69, 82 (1957).

[2] R. Huisgen, *Angew. Chem.* 75, 604, 742 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 565, 633 (1963).

[3] J. Sauer, *Angew. Chem.* 78, 233 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 211 (1966).

[4] S. I. Miller, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 6091 (1956).

[5] E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 97, 1952 (1964).

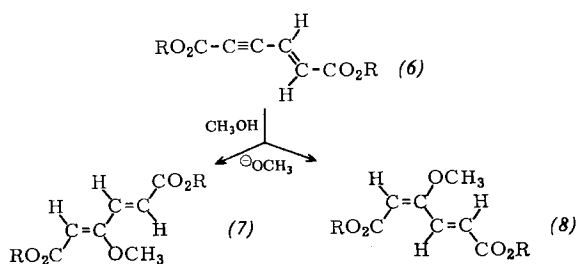
[6] E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 99, 450 (1966).

[\*\*] Unter Acetylendicarbonsäure-diester sei hier stets der Dimethylester verstanden.

[\*\*\*] Unter Propiolsäureester sei hier stets der Methylester verstanden.

tur<sup>[7]</sup>. Während tert.-Butylalkohol auch unter drastischen Bedingungen nicht an Acetylendicarbonsäure-diester addiert werden kann, gelingt die Addition an das Dicyanacetylen bei Raumtemperatur unter schwacher Basenkatalyse, wobei jetzt die *trans*-Addition zum Produkt (4) in den Vordergrund rückt. Die Konfigurationszuordnung gelingt bei den Diestern (2) und (3) leicht mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie, da die Produkte vom Typ (2) ein deutlich negativ abgeschirmtes Proton bei  $\tau = 3,9$  zeigen, während die Produkte vom Typ (3) ein Signal bei  $\tau = 4,8-4,9$  aufweisen<sup>[6]</sup>. Bei den Nitrilen ist, wie Messungen an *cis,trans*-isomeren Verbindungen gezeigt haben<sup>[8]</sup>, die negative Abschirmung des Protons in Verbindungen der Konfiguration (4) nur um 0,1–0,2 ppm zu kleineren Feldern verschoben. Da diese Differenz völlig mit den an anderen Verbindungen ermittelten Werten übereinstimmt, kann auf diese Weise auch hier eine Zuordnung getroffen werden.

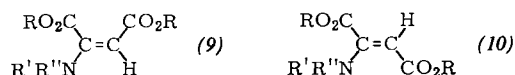
Diese Ergebnisse lassen erwarten, daß bei der katalysierten Addition von Alkoholen das *trans*-Additionsprodukt überwiegt; daß diese Forderung nicht generell aufgestellt werden kann, zeigt die durch Natriumethylat katalysierte Addition von Methanol an den Diester (6).



Hier bilden sich die *cis,trans*-isomeren Enoläther (7) und (8) zu gleichen Teilen<sup>[7]</sup>. Auch hier ermöglichen die Kernresonanzspektren eine eindeutige Konfigurationszuordnung.

## 2. Addition von Aminen

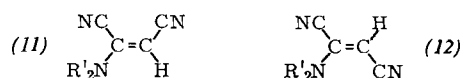
Die Addition von primären und sekundären Aminen führt in überaus rascher und glatter Reaktion zu Enaminen vom Typ (9) und (10) ( $\text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{Alkyl}$  oder Aryl bzw.  $\text{R}'$  und  $\text{R}'' = \text{Alkyl}$  oder Aryl).



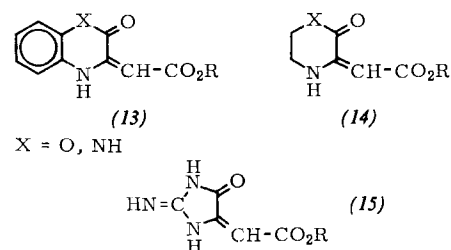
Bei diesen Additionen spielt die *cis*-Addition eine dominierende Rolle<sup>[6,9,9a]</sup>. Obgleich bei den primären Aminen der Anteil der *cis*-Konfiguration schon sehr hoch ist, steigt

er noch beim Übergang zu den sekundären Aminen. Es zeigt sich jedoch, daß der sterische Verlauf von vielen Faktoren abhängig ist, nämlich von der Konstitution der Acetylenverbindung und der desamins sowie vom Lösungsmittel und auch von der Art der Vereinigung der beiden Reaktionspartner<sup>[7]</sup>. Wenn das Amin sehr langsam in die Lösung der Acetylenverbindung eingetropfelt wird, kann ausschließlich die *cis*-Addition ablaufen. Am Dinitril (11) läßt sich dieser Ablauf infolge der Stabilität der Reaktionsprodukte demonstrieren. Während sich bei rascher Vereinigung der Reaktionspartner ein Gemisch der Dinitrile (11) und (12) bildet, erhält man bei langsamer Addition unter Kühlung ausschließlich das Produkt der *cis*-Addition (11). Beim Diester jedoch muß man bei langsamer Addition immer mit der sehr raschen Isomerisierung der geringen Mengen an *trans*-Addukt rechnen, wie sie bei der direkten Vereinigung im NMR-Röhrchen bei tiefen Temperaturen beobachtet werden<sup>[9,9a,16]</sup>.

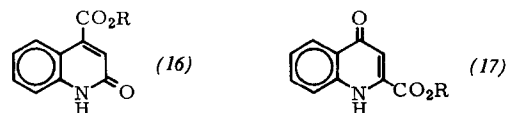
Die Konfiguration kann wiederum aus dem Kernresonanzspektrum abgelesen werden; bei den Addukten mit primären Aminen wurden jedoch zusätzlich die IR-Spektren hinzugezogen, da die Konfiguration (10) an einer Wasserstoffbrücke erkannt werden kann. Bei den Addukten mit sekundären Aminen bestätigen Messungen des Dipolmoments den Befund der NMR-Analyse<sup>[9]</sup>.



*Ortho*-substituierte Anilinderivate addieren sich glatt zu Produkten vom Typ (13)<sup>[10]</sup>.



Dieses Prinzip läßt sich allgemein zur Synthese der Sechsring-Heterocyclen (14) anwenden<sup>[11]</sup>. Beim Einsatz von Guanidinen als bifunktionelle Komponente werden auf diese Weise die substituierten Imidazolidone (15) erhalten<sup>[12]</sup>. Setzt man die Verbindungen in Gegenwart von Cu(I) um, so erhält man beim Anilin je nach den Bedingungen ein Gemisch der Verbindungen (16) und (17)<sup>[13]</sup>.



Etwas ungewöhnlich verläuft die Addition von Phenylhydroxylamin an Acetylendicarbonsäure-diester<sup>[14]</sup>.

[7] E. Winterfeldt, W. Krohn u. H. Preuss, Chem. Ber. 99, 2572 (1966).

[8] A. N. Kurtz, W. E. Billups, R. B. Greenlee, H. F. Hamil u. W. T. Pace, J. org. Chemistry 30, 3141 (1965).

[9] R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl u. H. Huber, Chem. Ber. 99, 2526 (1966).

[9a] E. W. Truce u. D. G. Brady, J. org. Chemistry 31, 3543 (1966).

[10] Y. Iwanami, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zassi) 82, 634 (1964).

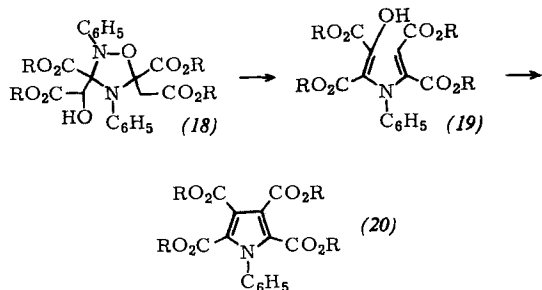
[11] Y. Iwanami et al., Bull. chem. Soc. Japan 37, 1740, 1745 (1964).

[12] Y. Iwanami, H. Saaki, u. H. Sakata, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zassi) 85, 704 (1964).

[13] J. Reisch, Angew. Chem. 75, 1203 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 741 (1963).

[14] C. Agosta, J. org. Chemistry 26, 1724 (1961).

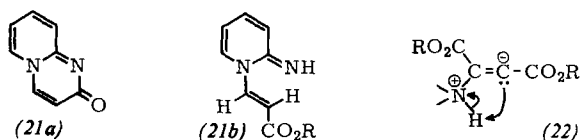
Über ein instabiles, jedoch kristallin isolierbares Zwischenprodukt (18) erhält man bei 35 °C in zwei Tagen als stabiles Endprodukt das 2:1-Addukt (19), dessen Struktur durch unabhängige Synthese und die Umwandlung in das Pyrrolderivat (20) belegt wird.



An der Addition des 2-Aminopyridins nimmt der Ringstickstoff teil; man erhält die beiden Produkte (21a) und (21b) [15].

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zum Mechanismus der Aminaddition prüften Huisgen und Herbig die Stabilität von (9) und (10). Die „Maleinsäure-diesterderivate“ vom Typ (9) sind stabiler als die „Fumarsäure-diesterderivate“ (10); die Isomerisierung wird durch Protonen katalysiert [16]. Eine eingehende Untersuchung der Konfigurationsstabilität führte auch Reimlinger durch, der die *cis*-Addition des Pyrazols an den Acetylendicarbonsäure-diester demonstrierte [17].

Zum Mechanismus der direkten, nichtkatalysierten Addition von Aminen (und Alkoholen) wurde eine intramolekulare cyclische Verschiebung des Protons aus dem Primärkomplex (22) diskutiert [6] und durch eine kürzlich von Huisgen und Mitarbeitern durchgeführte kinetische Studie der Addition des Äthylenimins an den Acetylendicarbonsäure-diester bewiesen [16a].



### 3. Addition von Thiolen

Bei der katalysierten Addition hat Truce [18] in einer Reihe grundlegender Untersuchungen den *trans*-Additionsmechanismus begründet. Diese Ergebnisse wurden bei der Addition von Thiolen erarbeitet. Wie bei der Addition von Alkoholen und Aminen muß man auch hier zwei Konfigurationen [(23) und (24)] erwarten.



[15] I. J. Pachter, J. org. Chemistry 26, 4157 (1961).

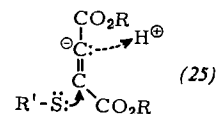
[16] K. Kerbig, R. Huisgen u. H. Huber, Chem. Ber. 99, 2546 (1966).

[16a] R. Huisgen, persönliche Mitteilung.

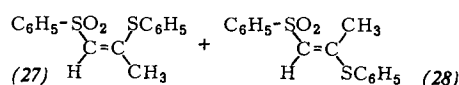
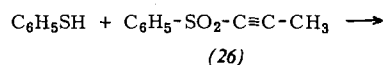
[17] H. Reimlinger u. C. H. Moussebois, Chem. Ber. 98, 1805 (1965).

[18] W. E. Truce, G. H. Klein u. R. B. Kruse, J. Amer. chem. Soc. 83, 4636 (1961).

Truce konnte die „Fumarsäure-diester-Konfiguration“ (24) für die Additionsprodukte sichern und formulierte die Reaktion über den Additionskomplex (25), wobei nicht eindeutig entschieden wird, ob möglicherweise das Alkylthio-alkenyl-Ion eine gewisse Lebensdauer hat, oder ob der Einfang des Protons synchron mit der Addition des Thiolat-Ions abläuft.

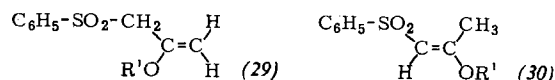


Die Addition von Thiolen wie Thiophenol ist auch am Phenyl-1-propinylsulfon (26) studiert worden [19, 19a], und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Truce wird auch hier *trans*-Addition zu (27) beobachtet.

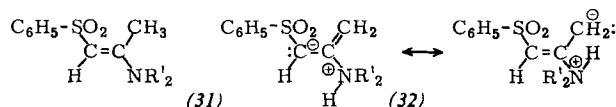


Produkte wie (27) lassen sich ebenfalls zu den thermodynamisch stabileren Verbindungen (28) isomerisieren. Auch Natriumsulfate R-SO<sub>3</sub>Na liefern mit (26) das Produkt der *trans*-Addition.

Bei der Addition von Alkoholen geben Phenyl-propadienyl-, Phenyl-1-propinyl- und Phenyl-2-propinylsulfon jeweils das gleiche Gemisch, nämlich die Verbindungen (29) und (30).



(29) ist das Endprodukt der kinetisch kontrollierten Reaktion, das dann zu (30) isomerisiert. Hier läuft also die Isomerisierung der Addition bereits den Rang ab und (30) ist dann schließlich das thermodynamisch stabile Endprodukt. Die Amin-Addition liefert auch hier unabhängig vom Lösungsmittel praktisch nur das *cis*-Addukt (31), das alle drei Isomeren als einziges Reaktionsprodukt ergeben. Truce gelang es jedoch kürzlich durch NMR-Messungen bei -25 °C zu zeigen, daß auch diese Addition wegen der Stabilisierung des Übergangszustandes als reine *trans*-Addition abläuft, der sich jedoch eine sehr rasche Isomerisierung zum thermodynamisch stabilen Produkt mit *trans*-Anordnung von Donator- und Acceptorgruppe anschließt [9a]. Es zeigt sich jedoch eine erhebliche Abhängigkeit vom Solvens, wobei erwartungsgemäß in Benzol eine sehr geringe, in Methanol dagegen eine sehr viel höhere Reaktionsgeschwindigkeit registriert wird.

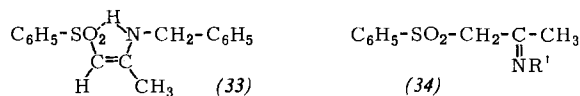


Durch Deuteriummarkierung kann sehr wahrscheinlich gemacht werden, daß sich das Proton nach der Addition des Amins [zum Primärbetain (32)] verschiebt. Benzylamin als

[19] J. M. Stirling, J. chem. Soc. (London) 1964, 5856.

[19a] C. H. McMullen u. C. J. M. Stirling, J. chem. Soc. (London) B 1966, 1217.

primäres Amin liefert auch hier wieder ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Addukte, in dem das durch Wasserstoff-Brückenbindung stabilisierte Produkt der *trans*-Addition (33) sogar überwiegt [19a].

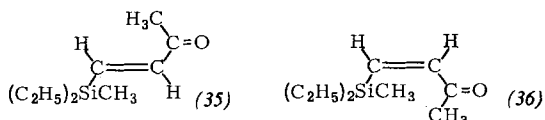


In diesem Zusammenhang durchgeführte Additionen von Semicarbazid und Phenylhydrazin liefern die normalen Derivate (34) des Phenylsulfonyl-acetons.

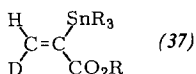
#### 4. Addition von Substanzen des Typs H—X

In letzter Zeit ist auch die Addition von Bromwasserstoff- [20] und Jodwasserstoffsäure [21] kinetisch untersucht worden. Dabei wurde bestätigt, daß die Additionsprodukte in „Fumarsäure-diester-Konfiguration“ vorliegen; die Reaktion wird als nucleophile Addition gedeutet.

Die Addition von Trialkylsilanen an [22] Butin-3-on liefert ein Gemisch der *cis*,*trans*-isomeren Additionsprodukte (35) und (36).



Eine kinetische Studie mit Trialkylstannaten  $\text{DSnR}_3$  zeigte, daß Propiolsäureester unter *trans*-Addition die Verbindungen (37) liefert und daß die Addition des Deuterid-Ions der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist [23]. Die Untersuchung der Hydroplumbierung der aktivierten CC-Dreifachbindung lieferte analoge Resultate [24].



Auf die Addition von Phosphinen wird noch im Zusammenhang mit den Phosphorderivaten eingegangen werden.

#### 5. Präparative Anwendungen

Präparative Anwendungen haben vor allem die Additionen von Aminen und Thiolen gefunden, und zwar zur Darstellung von Pyrrolen und Thiophenen. So beschrieb *Hendrickson* [25] eine allgemeine und glatt ablaufende Pyrrol-Synthese (Schema 1), die von *Pandit*

[20] I. V. Smirnov-Zamkov u. G. A. Piskovitina, Ukrainskij chim. Ž. 30, 1076 (1964); Chem. Abstr. 62, 5160e (1965).

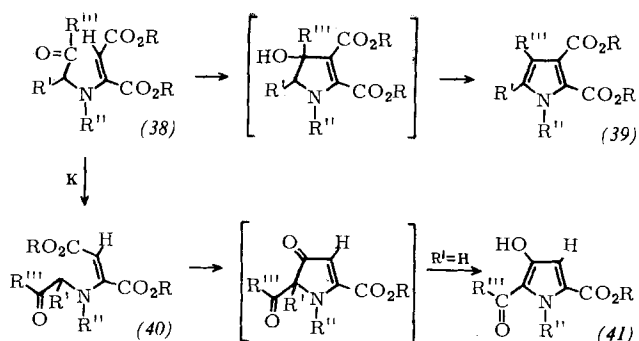
[21] G. F. Dvorko u. E. A. Shilov, Kinetika i Katalyz 37, 40 (1965); Chem. Abstr. 62, 16009h (1965).

[22] N. L. Masljakovskij u. L. F. Celpanova, Ž. obšč. Chim. 35, 2009 (1965).

[23] A. J. Leusink u. J. W. Marsmann, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 84, 1123 (1965).

[24] A. J. Leusink u. G. J. M. van der Kerk, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 84, 1617 (1965).

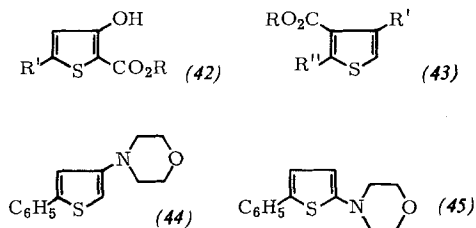
[25] J. B. Hendrickson, R. Rees u. J. F. Templeton, J. Amer. chem. Soc. 86, 107 (1964).



und *Huisman* auf polycyclische Verbindungen erweitert werden konnte [26].

Nach Isomerisierung von (38) zu (40) gelingt jedoch auch die Diekmann-Cyclisierung zu den Hydroxypyrrolen (41) [27].

Analoge Reaktionen führen in die Thiophenreihe. So berichteten *Fiesselmann* und *Schiprak* über die Bildung von Hydroxythiophen-carbonsäureestern vom Typ (42) durch Additionen von Thio glykolsäuremethyl ester an Acetylendicarbonsäure-diester [28]. Diese Methode wurde dann von anderen Autoren zur Synthese weiterer Thiophenverbindungen dieses Typs herangezogen [29]. *Bohlmann* und *Bresinsky* [30] konnten zeigen, daß man je nach den Bedingungen die Thiophenderivate (42) oder über einen direkten Eingriff in die Carbonylgruppe des Ketons die Derivate (43) erhalten kann.



Die gemeinsame Einwirkung von Morpholin und Schwefel auf Alkynylketone führt ebenfalls zu Thiophenverbindungen. So erhält man aus 4-Phenylbutinon das Gemisch der beiden Morpholinthiophene (44) und (45) [31].

### III. Additionen von Donatoren ohne aktiven Wasserstoff

#### 1. Addition aromatischer tertiärer Amine

Daß auch aromatische Amine, z.B. Pyridin, in glatter Reaktion Additionsprodukte mit Acetylendicarbonsäurediester liefern, konnten *Diels* und *Alder* schon vor vielen Jahren zeigen [32].

[26] U. K. Pandit u. H. O. Huisman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 85, 311 (1966).

[27] E. Winterfeldt u. H. J. Dillinger, Chem. Ber. 99, 1558 (1966).

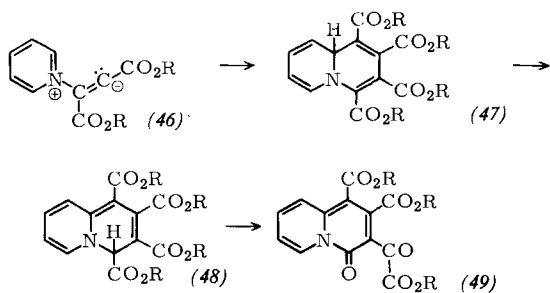
[28] H. Fiesselmann u. P. Schiprak, Chem. Ber. 87, 835, 841 (1954).

[29] A. Courtin, E. Class u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 47, 1748 (1964).

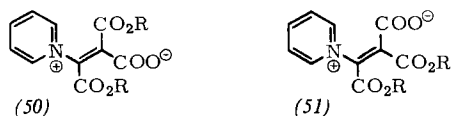
[30] F. Bohlmann u. E. Bresinsky, Chem. Ber. 97, 2109 (1964).

[31] T. Bacchetti, A. Alemagna u. B. Danieli, Tetrahedron Letters 1965, 2001.

[32] O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. 498, 16 (1932).

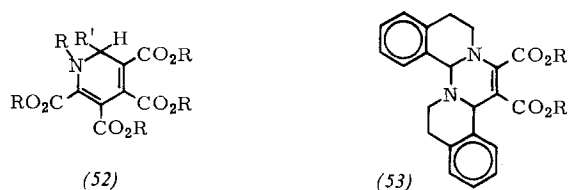


Die Struktur der Produkte – über ein instabiles Primärprodukt der Struktur (47) bildet sich (48) als stabiles Endprodukt – wurde jedoch erst sehr viel später endgültig bewiesen<sup>[33]</sup>. Kürzlich wurde dann auch die Bildungsweise eines Nebenproduktes dieser Reaktion [„Kashimoto-Verbindung“ (49)] aufgeklärt<sup>[34]</sup>. Zum Mechanismus dieser Reaktion ist neben Untersuchungen von *Jackmann et al.*<sup>[35]</sup> vor allem die Prüfung der Abfangreaktion des Enolat-Ions in (46) durch  $\text{CO}_2$  von *Acheson* und *Plunkett*<sup>[36]</sup> zu erwähnen. Man erhält dabei die *cis,trans*-isomeren Betaine (50) und (51).



Auch Pyridin- und Chinolinderivate sind in diese Reaktion eingesetzt worden<sup>[33]</sup>. Eine vorzügliche Zusammenstellung der spektralen Daten der dabei resultierenden Verbindungen verdankt man ebenfalls *Acheson*<sup>[37]</sup>.

*Huisgen* und *Herbig* haben schließlich auch noch Imine als Donatoren verwendet und zeigen können, daß analog die Reaktionsprodukte (52) gebildet werden<sup>[38]</sup>. Der zweite Additionsschritt wird von diesen Autoren als 1,4-dipolare Addition eingeordnet. Der 1,4-Dipol kann bei entsprechendem Überschuß des Imins auch durch diese Komponente abgefangen werden. So liefert Dihydroisochinolin unter diesen Bedingungen die pentacyclische Verbindung (53).



[33] Zusammenfassung: *R. M. Acheson*, *Advances heterocyclic Chem.* 1, 125 (1963).

[34] *R. M. Acheson*, *D. M. Goddall* u. *D. A. Robinson*, *J. chem. Soc. (London)* 1965, 2633.

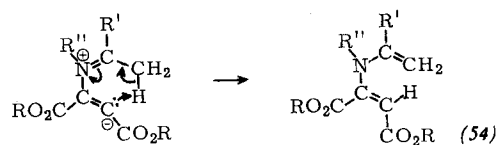
[35] *L. M. Jackmann*, *A. W. Johnson* u. *J. C. Tebby*, *J. chem. Soc. (London)* 1960, 1579.

[36] *R. M. Acheson* u. *A. O. Plunkett*, *J. chem. Soc. (London)* 1964, 2676.

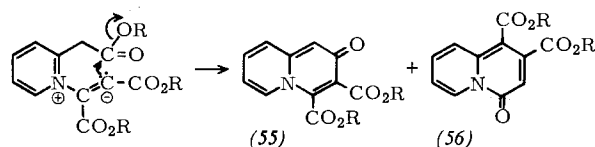
[37] *R. M. Acheson*, *R. S. Feinberg* u. *J. M. F. Gagan*, *J. chem. Soc. (London)* 1965, 948.

[38] *R. Huisgen* u. *K. Herbig*, *Liebigs Ann. Chem.* 688, 98 (1965); *J. M. F. Gagan*, *J. chem. Soc. (London)* C 1966, 2221.

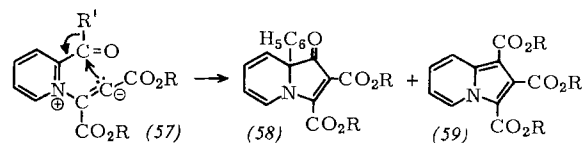
Bei Ketiminen (Schiffschen Basen) stabilisiert sich der Primärkomplex, wenn in  $\alpha$ -Stellung Protonen zur Verfügung stehen, durch Prototropie zu Enaminderivaten des Typs (54).



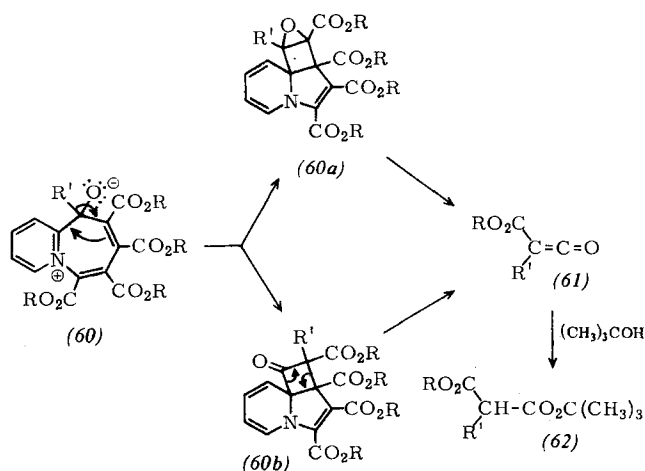
Die Stabilisierungsreaktion der Primärkomplexe des Typs (46) führt im Falle des Pyridylelessigsäure-äthylesters zu den 2*H*- oder 4*H*-Chinolizonen (55) bzw. (56), wobei im polaren Solvens (55), im unpolaren dagegen (56) überwiegt<sup>[39]</sup>.



Steht die Carbonylgruppe direkt am Ring, so erhält man bei  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$  über (57) zwar das Umlagerungsprodukt (58), aber das Hauptprodukt ist in allen Fällen völlig unabhängig vom Rest  $\text{R}'$  der Indolizintricarbonsäure-triester (59).



Die Bildung dieser Substanzen wird über den primären 2:1-Komplex (60) erklärt. Die gleichzeitige Entstehung des Ketens (61) kann aus der Bildung des Mono-*tert*-butylesters (62) beim Arbeiten in *tert*-Butanol geschlossen werden.



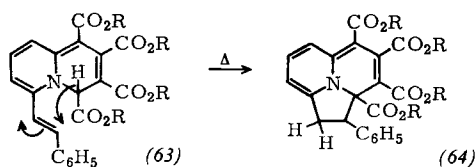
Ob (60a) oder (60b) als Zwischenprodukt vorliegt, war nicht zu entscheiden, wenn auch der Weg über (60b) plausibler erscheint.

Die Additionsprodukte an aromatische Heterocyclen finden eine interessante Anwendung zur Synthese von Cyclazinen. So konnte *Acheson* zeigen, daß das schon von *Diels* und *Möller* gefundene „2. stabile Addukt“<sup>[40]</sup>

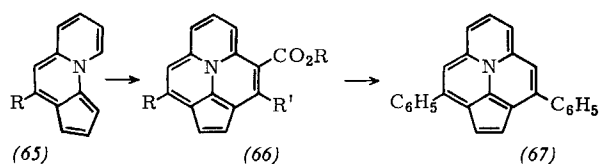
[39] *E. Winterfeldt*, *Chem. Ber.* 98, 3537 (1965).

[40] *O. Diels* u. *F. Möller*, *Liebigs Ann. Chem.* 516, 45 (1935).

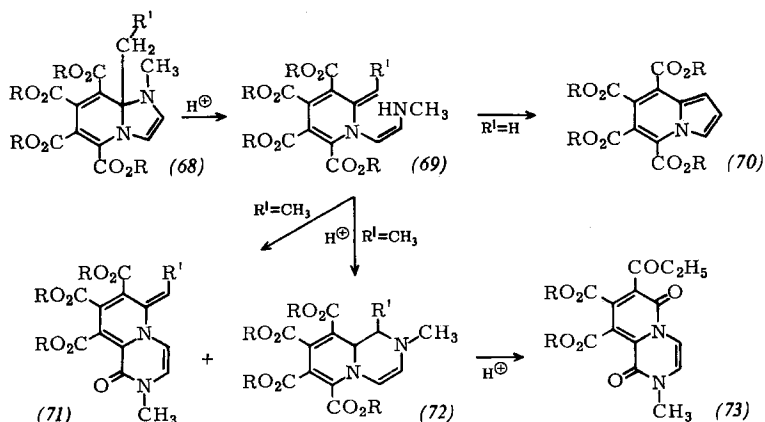
aus Acetylendicarbonsäure-diester und *trans*-Stilbazol durch thermische Isomerisierung aus dem „1. stabilen Addukt“ (63) hervorgeht und daß diesem Produkt die Konstitution (64) zuzuweisen ist [41].



Gibson und Leaver wandelten das Chinolizinderivat (65) durch Addition des Acetylendicarbonsäure-dimethylesters in das tetracyclische Produkt (66) ( $R' = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $R = \text{CH}_3$ ) um. Diese Deutung ließ sich dadurch stützen, daß die Phenylverbindung (65) ( $R = \text{C}_6\text{H}_5$ ) mit Phenylpropionssäureester nach anschließender Decarboxylierung eine Verbindung (67) lieferte, deren Symmetrie aus dem NMR-Spektrum abzulesen ist [42].



Grundsätzlich nach dem gleichen Reaktionsschema verläuft die Reaktion auch mit Imidazolen und Thiazolen [43,44], die ebenfalls schon von *Diels* und *Alder* in die Betrachtungen einbezogen worden waren [45]. *Crabtree* und *Johnson* bestätigten die Befunde und beschrieben außerdem interessante Sekundärreaktionen [47]. So zeigt sich, daß das Addukt (68), das für  $R' = \text{H}$  durch Säureeinwirkung über (69) in das Indolizin (70) übergeht, für  $R' = \text{CH}_3$  zwar ein analoges

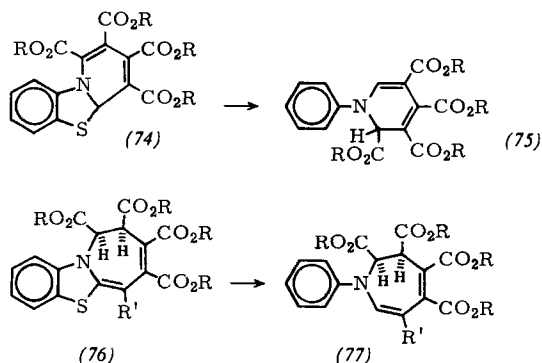


Primäraddukt liefert, das dann jedoch bei der Säurebehandlung kein Methyamin verliert, sondern zu den Verbindungen (71) und (72) recycelt. Beide Pro-

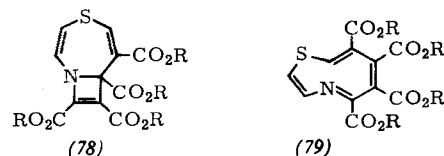
dukte liefern beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure (73).

Thiazole und Oxazole reagieren entsprechend. (Zusammenstellung der spektralen Daten siehe [46].)

Das Benzothiazolderivat (74) läßt sich mit Raney-Nickel zum Dihydropyridinderivat (75) entschwefeln. Auch 2-Alkylderivate des Benzothiazols addieren zwei mol des Esters und liefern die Azepinderivate (76), die sich ebenfalls mit Raney-Nickel zu (77) entschwefeln lassen.



Ähnliche Ergebnisse werden auch von einer zweiten Arbeitsgruppe mitgeteilt, jedoch konnte nicht entschieden werden, ob in Dimethylformamid aus Thiazol und dessen 2- und 4-Methylderivaten (78) oder (79) entsteht [44].



Auch die gleichzeitige Einwirkung von Pyridin und C-H-aciden Verbindungen auf den Acetylendicarbonsäure-diester wurde eingehend untersucht [47,48]. Auch hier stammen die ersten Resultate von *Diels* und

Mitarbeitern [49]; später wurde gefunden, daß die Reaktion beim Cyanessigester über das Primäraddukt (80) zum blauen Salz (81) führt.

[41] R. M. Acheson u. R. S. Feinberg, Chem. Commun. 1965, 342.

[42] W. K. Gibson u. D. Leaver, Chem. Commun. 1965, 11.

[43] A. Crabtree u. A. W. Johnson, J. chem. Soc. (London) 1962, 1510.

[44] D. H. Reid et al., Tetrahedron Letters 1964, 1797.

[45] O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. 498, 1 (1932).

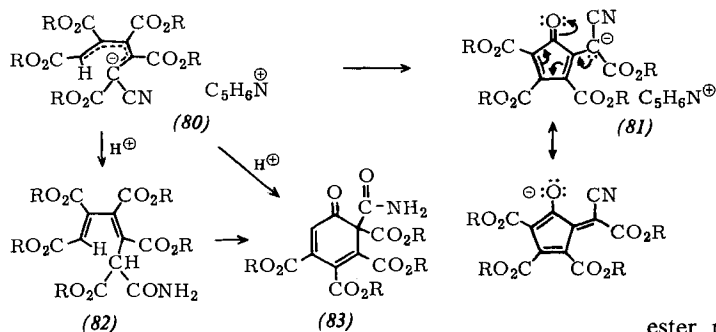
[46] R. M. Acheson, M. W. Foxton u. O. R. Miller, J. chem. Soc. (London) 1966, 3200.

[47] P. Bamfield, A. Crabtree u. A. W. Johnson, J. chem. Soc. (London) 1965, 4355.

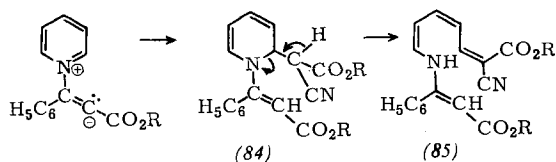
[48] E. Le Goff u. R. B. La Count, J. org. Chemistry 29, 423 (1964).

[49] O. Diels, Chem. Ber. 75, 1452 (1942); O. Diels u. U. Kock, Liebigs Ann. Chem. 556, 38 (1944).

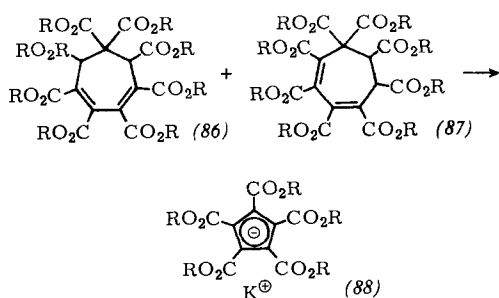
Das Primäraddukt (80) läßt sich in der Kälte zu (82) protonieren, wobei gleichzeitig die Nitrilgruppe hydratisiert wird. In der Hitze cyclisiert (82) zu (83). Dem aus (81) durch Protonierung darstellbaren Cyclopentadienon wird eine dimere Struktur zugeschrieben. Die Ergebnisse mit Malonsäuredinitril sind völlig



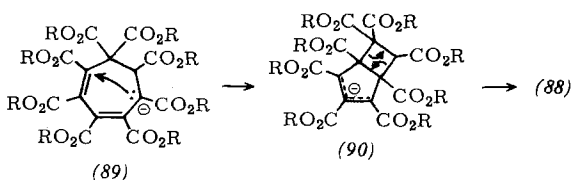
analog. Ein Versuch, diese Reaktionen auch auf den Phenylpropioisäureester zu übertragen, führt unter Öffnung des Pyridinringes über (84) zu (85).



Mit Malonsäurediester erhält man in Gegenwart von Pyridin völlig andere Strukturen, und zwar die Cycloheptadiene (86) und (87).



Sie verlieren beim Erhitzen mit Kaliumacetat die Malonsäure-diester-Komponente und liefern das Kaliumsalz (88). Die diesem Salz zugrundeliegende Säure ist etwa so stark wie Salpetersäure. Die Bildung

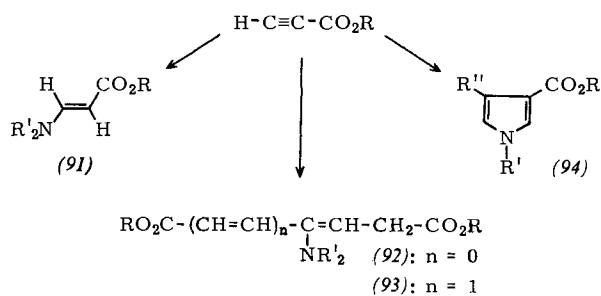


des Anions wird über Deprotonierung zu (89) und anschließende transanuläre Michael-Addition zu (90) erklärt. Anschließend soll aus (90) die Malonsäurediesterkomponente abgespalten werden.

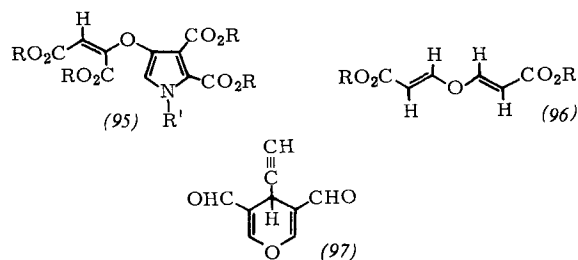
## 2. Addition aliphatischer tertiärer Amine

Auch nicht-aromatische tertiäre Amine lassen sich gezielt umsetzen; allerdings muß hier wegen der höheren Basizität in verdünnten Lösungen und bei tiefen Temperaturen gearbeitet werden. So liefert Propioisäure-

ester mit  $\beta$ -Aminocarbonylverbindungen unter Hofmann-Abbau (91), mit  $\alpha$ -Aminosäureestern sowie deren Vinylogen (92) und (93) über Umlagerung und Prototropie, und mit  $\alpha$ -Aminoketonen in Dimethylsulfoxid entstehen Pyrrole (94) [5].



Die Produkte werden völlig analog auch mit Acetylen-dicarbonsäure-diester erhalten [50]. Bei der Umsetzung der  $\alpha$ -Aminosäureester isoliert man in diesem Falle aber ebenfalls Pyrrolderivate, die jedoch als Hydroxypyrrole sofort zu (95) weiterreagieren [27].



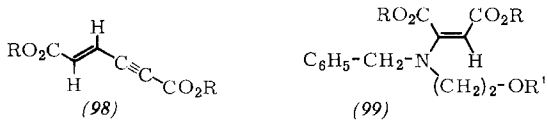
Trialkylamine addieren sich nur in Gegenwart ihrer Salze zu den Dialkylamino-maleinsäureestern [51]. Diese tertiären Amine können daher mit Vorteil als Katalysatoren für Additionen an die CC-Dreifachbindung verwendet werden. So erreicht man neben der Addition von Alkoholen (s. Abschnitt III 1) auch die Addition von Wasser, die im Falle des Propioisäureesters unter doppelter Addition (96) und im Falle des Propargylaldehyds unter Addition und Kondensation (97) liefert [52]. Setzt man den Propioisäureester bei

[50] E. Winterfeldt, unveröffentlichte Versuche.

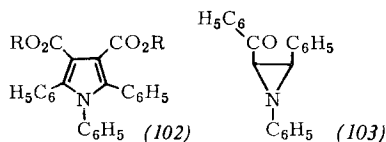
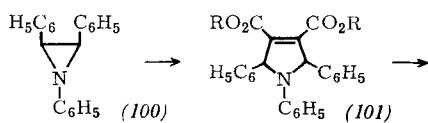
[51] R. J. Alaimo u. D. G. Farnum, *Canad. J. Chem.* 43, 700 (1965).

[52] E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 97, 1959 (1964).

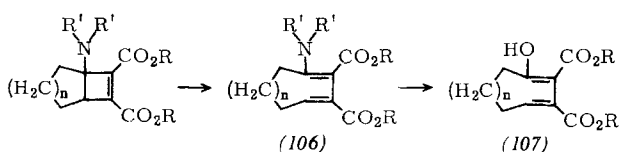
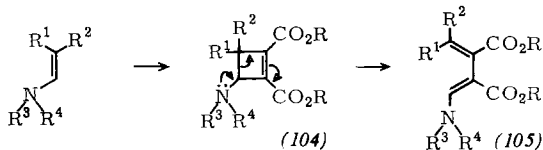
rigorosem Wasserausschluß mit tertiären Aminen um, so erhält man (98).



Während *N*-Benzyl-aziridin mit Acetylendicarbonsäure-diäthylester in Alkoholen praktisch nur unter Spaltung der C–N-Bindung zu Äthern des Typs (99) reagiert<sup>[27]</sup>, werden unter Spaltung der C–C-Bindung verlaufende Reaktionen bei den substituierten Aziridinen (100) und (103) beschrieben. So reagiert (100) in Toluol zum Pyrrolin (101), das sich mit Chloranil in das Pyrrol (102) überführen läßt<sup>[53]</sup>. Analog reagiert (103)<sup>[54]</sup>.



Die Reaktionen von Enaminen mit der aktivierten Dreifachbindung ist von mehreren Arbeitskreisen gleichzeitig untersucht worden<sup>[55]</sup>. Die Reaktion läuft ganz allgemein über das Vierring-Addukt (104) ab, das unter Ringöffnung zu den Dien-aminen (105) führt. Cyclische Enamine reagieren dabei über ein analoges Zwischenprodukt unter Ringerweiterung zu (106).



Die Hydrolyse dieser Reaktionsprodukte führt zu den Enol-estern (107). Die Cyclobutenstruktur von (104) ließ sich unter anderem auch durch Hydrierung zum entsprechenden Cyclobutan sichern<sup>[55c]</sup>. Die Reaktionen der Enamine mit Propiolsäureester sind ebenfalls nach diesem Schema zu verstehen, jedoch fanden Brannock et al. hier eine Abhängigkeit von der Ringgröße des Enamins und von der Struktur der Aminkomponente<sup>[56]</sup>. So liefert (109a) schon beim Stehen

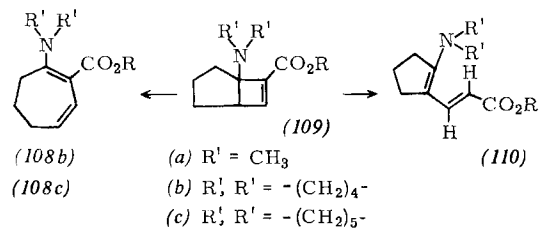
[53] H. W. Heine u. R. Peavy, Tetrahedron Letters 1965, 3123.

[54] A. Padwa u. L. Hamilton, Tetrahedron Letters 1965, 4363.

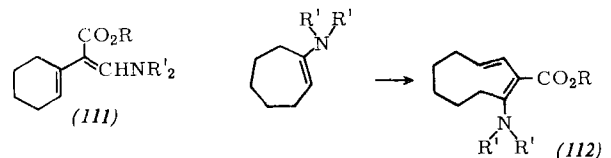
[55] a) G. A. Berthold u. G. F. Uhlig, J. org. Chemistry 29, 1459 (1964); b) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett u. J. G. Thweatt, ibid. 29, 1464 (1964); c) C. F. Huebner et al., ibid. 29, 3134 (1964); d) A. K. Bose, G. Mina, M. S. Manhas u. E. Rzuicidlo, Tetrahedron Letters (London) 1963, 1467.

[56] K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett u. J. G. Thweatt, J. org. Chemistry 29, 818 (1964).

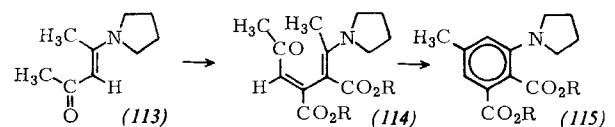
bei Raumtemperatur das Stork-Addukt (110), während (109b) und (109c) beim Erhitzen auf 90°C in die Cycloheptadiene (108b) und (108c) übergehen.



Während Cyclohexenamine völlig unerwartet den substituierten Aminoacrylsäureester (111) liefern, erhält man aus den Cycloheptenaminen das normale Ringerweiterungsprodukt (112).

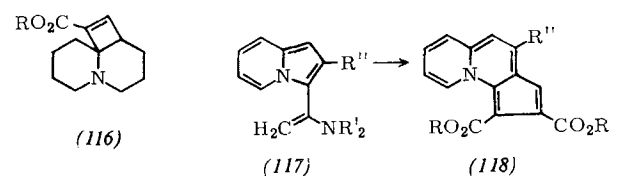


Auch von β-Dicarbonylverbindungen abgeleitete Enamine, also vinyloge Säureamide und Urethane, sind dieser Reaktion zugänglich<sup>[55c]</sup>. So erhält man aus dem *N*-Pyrrolidinyl-pentenon (113) zunächst in normaler Reaktion (114), das dann jedoch spontan zum Aromaten (115) cyclisiert.

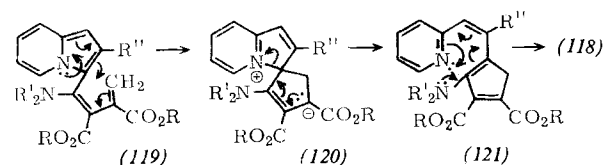


Nach C. F. Huebner et al. läuft auch die Addition vinyloger Urethane über ein Vierring-Addukt, doch schließen die Autoren hier die normale Michael-Reaktion nicht aus.

Anwendung fand diese Reaktion u. a. zur Ringerweiterung in der Steroidreihe<sup>[55d]</sup> und zum Aufbau eines tricyclischen Esters (116) aus 2,3,6,7,8,9-Hexahydro-4*H*-chinolizin<sup>[57]</sup>.



In einem Falle erhielt man aus dem Indolizinderivat (117) beim Versuch, Cyclazine darzustellen, das Cyclopentachinolizinderivat (118)<sup>[58]</sup>. Auch diese bisher unbekannte Indolizin-Chinolizin-Umlagerung verläuft sehr wahrscheinlich über ein Cyclobutenderivat, denn bei Raumtemperatur ließ sich das Primäraddukt (119) gewinnen, das beim Erhitzen in Toluol in (118) übergeht, wobei als Zwischenstufe (120) und (121) diskutiert werden.

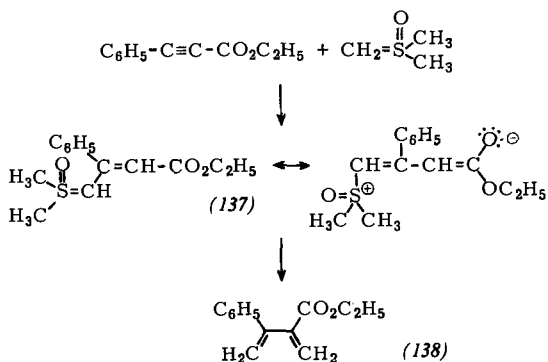


[57] W. Knobloch, Dissertation, Technische Universität Berlin, 1965.

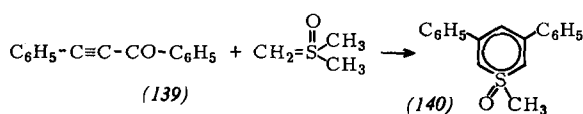
[58] W. K. Gibson u. D. Leaver, J. chem. Soc. (London) 1966, 330.



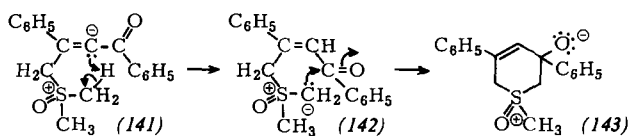




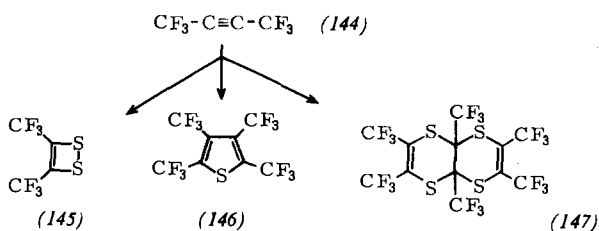
Verbindung (137) liefert bei der Behandlung mit Triäthylamin das interessante Dien (138). Die gleiche Arbeitsgruppe erhielt bei der Umsetzung von Dimethylsulfoxoniummethylid mit Acetylen-dicarbonsäurediester nur zersetzliche Produkte. Bei der Reaktion mit dem Keton (139) erhielt *Hortmann* das Thiabenzolderivat (140) [65].



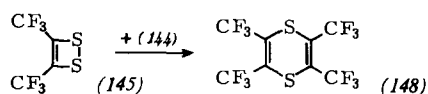
Die Reaktion verläuft über (141), (142) und (143).



Die Einwirkung von elementarem Schwefel auf die aktivierte Dreifachbindung wurde am Beispiel des Hexafluor-2-butins (144) von *Krespan* eingehend untersucht [66]. Bei höherer Temperatur erhält man die Verbindungen (145), (146) und (147).



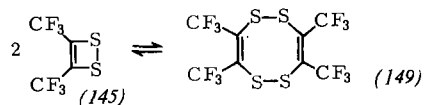
Läßt man (144) mit Schwefeldampf reagieren, so bildet sich (145) in 80% Ausbeute. Man kann also dies Dithieten als Primäraddukt ansehen, das sich infolge der gespannten Disulfidbindung glatt an ein zweites mol der Acetylenverbindung zu (148) addiert.



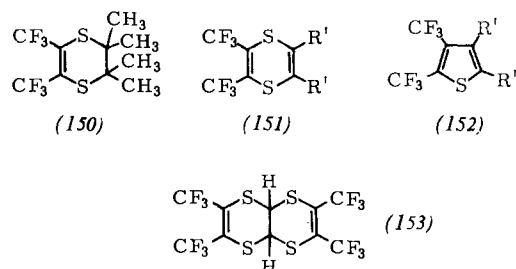
(148) kann nun einmal unter Verlust von Schwefel (146) und durch Reaktion mit einem zweiten mol (145) das Produkt (147) liefern. Diese Vorstellungen finden eine überzeugende Stütze in der Tatsache, daß aus (145) beim Er-

hitzen mit (144) auf 100°C tatsächlich (148) entsteht, das dann beim weiteren Erhitzen erwartungsgemäß (146) liefert. Durch diese Reaktion kann (146) als einziges Produkt erhalten werden.

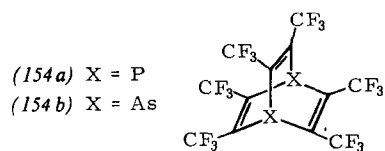
Die Ringspannung in (145) wird auch durch die glatt verlaufende Dimerisierung zu (149) demonstriert. Das Gleichgewicht zwischen (145) und (149) erkennt man daran, daß (149) beim Erhitzen auf 200°C (145) liefert.



Entsprechend den angegebenen Umwandlungen reagiert (145) mit Dimethylbutadien zu (150) und mit Acetylen bei 70°C zu (151) (R'=H), bei 125°C jedoch zu einem Gemisch von (152) und (153).

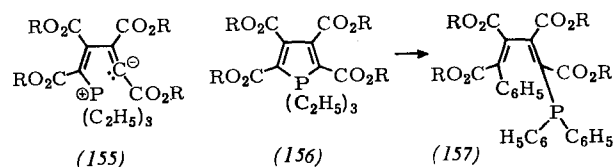


Die Umsetzung von (145) mit Acetylendicarbonsäurediester führt nur zum 1:1-Addukt (151) (R'=CO<sub>2</sub>R). Diese Verbindung verliert beim Erhitzen Schwefel und geht in das Thiophenderivat (152) (R'=CO<sub>2</sub>R) über. Die Acceptorgruppen an der Doppelbindung verhindern hier eine weitere Addition. Die beschriebenen Additionen werden durch Jod katalysiert; unter vergleichbaren Bedingungen ließen sich unter Druck auch Phosphor und Arsen zur Reaktion bringen, wobei man die 1,4-Diphospha- (154a) bzw. 1,4-Diarsa-barrelen-Struktur (154b) gewinnt [67].



#### 4. Addition von Phosphorverbindungen

Auch die Addition von Phosphorverbindungen an die aktivierte CC-Dreifachbindung ist unter den verschiedensten Aspekten untersucht worden. *Horner* und *Hoffmann* berichten über die Reaktion von Triphenyl- und Triäthylphosphin mit Acetylendicarbonsäurediester. Sie formulierten ein 1:1-Addukt mit Triphenylphosphin und das 2:1-Addukt (155) mit Triäthylphosphin [68].



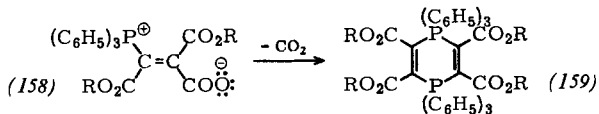
[65] A. G. Hortmann, J. Amer. chem. Soc. 87, 4972 (1965).

[66] C. G. Krespan, J. Amer. chem. Soc. 83, 3434, 3438 (1961).

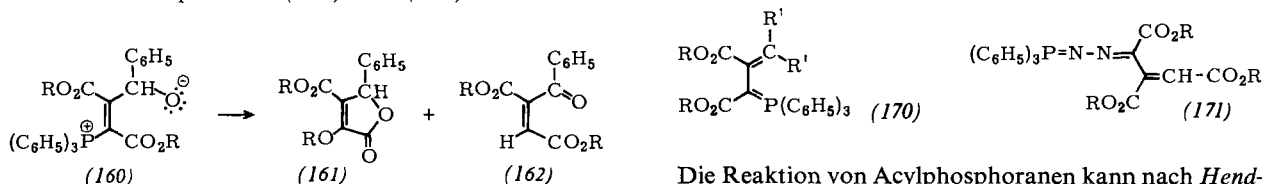
[67] C. G. Krespan, J. Amer. chem. Soc. 83, 2126 (1961).

[68] L. Horner u. H. Hoffmann, Angew. Chem. 68, 473 (1956).

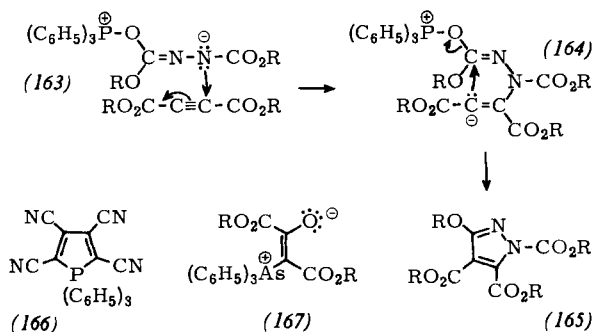
Die gleiche Formulierung bevorzugen *Johnson* und *Tebby* für das 2:1-Addukt mit Triphenylphosphin, können aber zusätzlich zeigen, daß das Addukt sich beim Erhitzen zu (157) stabilisiert<sup>[69]</sup>. Das gleiche Produkt erhält man beim Arbeiten in siedendem Äther. Auch das 1:1-Addukt konnten diese Autoren mit CO<sub>2</sub> als Betain (158) abfangen, das sich leicht zu einem Produkt decarboxylieren läßt, dem man die Struktur (159) zuschreibt.



Eine ähnliche Abfangreaktion gelingt auch mit überschüssigem Benzaldehyd; man erhält über (160) die stabilen Endprodukte (161) und (162)<sup>[27]</sup>.



Ebenfalls als Abfangreaktion eines Primärkomplexes wird die Reaktion von Triphenylphosphin mit Azodicarbonsäure-diester und Acetylendicarbonsäure-diester verstanden, die über (163) und (164) zum Pyrazol (165) führt<sup>[70]</sup>.



Als endgültige Formulierung für das instabile 2:1-Addukt schlugen *Hendrickson* et al. die neutrale Struktur (156) vor<sup>[71]</sup>, weil die Umwandlung von (156) in (157) im sauren Medium glatt und quantitativ abläuft, während ein Enolat-Ion unter diesen Bedingungen protoniert und somit nicht zur Umlagerung fähig sein sollte.

Das Reaktionsprodukt aus Dicyanacetylen und Triphenylphosphin wird ebenfalls als Phosphol (166) formuliert<sup>[72]</sup>. Das Addukt aus Acetylendicarbonsäure-diester und Triphenylarsin jedoch, für das ursprünglich eine analoge Struktur postuliert worden war, erwies sich als Oxidationsprodukt (167)<sup>[71]</sup>.

[69] A. W. Johnson u. J. C. Tebby, J. chem. Soc. (London) 1961, 2126.

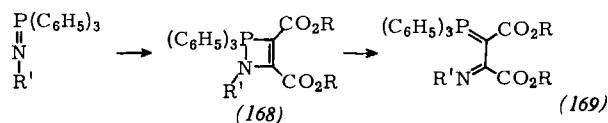
[70] R. C. Cookson u. J. M. Locke, J. chem. Soc. (London) 1963, 6062.

[71] J. B. Hendrickson et al., Tetrahedron 19, 707 (1963).

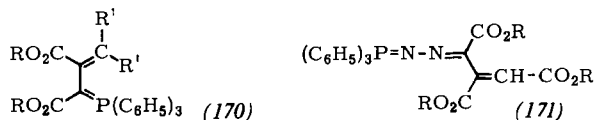
[72] G. S. Reddy u. C. D. Weis, J. org. Chemistry 28, 1822 (1963).

Auch Phosphinimide reagieren glatt mit der aktivierten CC-Dreifachbindung. Über ein Vierring-Addukt bildet sich die stabile Struktur (169), die durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist<sup>[73]</sup>.

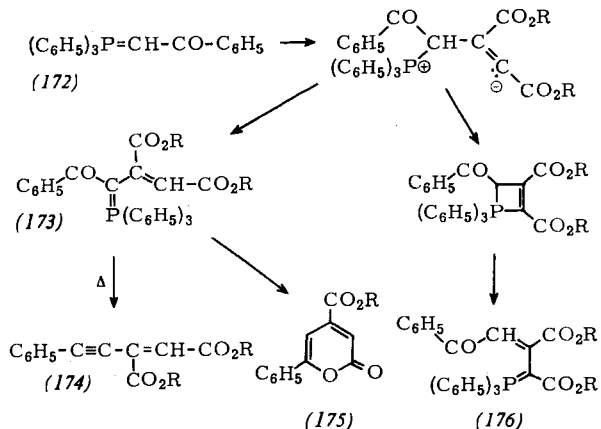
Das unsubstituierte Phosphinimin, das grundsätzlich auch eine Michael-Addition eingehen könnte, reagiert ebenfalls über einen Vierring<sup>[74]</sup>.



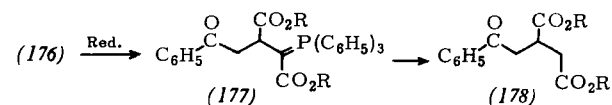
In einer analogen Reaktion bilden sich aus Phosphoranen die Produkte vom Typ (170)<sup>[75]</sup>. Phosphazne dagegen reagieren im Zuge einer Michael-Addition zu (171)<sup>[74]</sup>.



Die Reaktion von Acylphosphoranen kann nach *Hendrickson* in Abhängigkeit vom Lösungsmittel sowohl über den Vierring als auch als Michael-Addition verlaufen<sup>[76]</sup>. So erhält man aus (172) in Methanol das Michael-Additionsprodukt (173), dessen Struktur aus der Pyrolyse zu (174) und der Umwandlung in das Pyron (175) eindeutig hervorgeht.



In Äther dagegen erhält man (176), dessen Struktur durch die spektralen Daten und die Reduktion zu (177) gesichert ist und das nach Behandlung mit Alkali die Ketosäure (178) liefert.



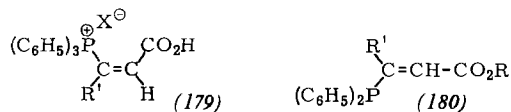
[73] G. W. Brown, R. C. Cookson, D. R. Stevens, T. C. W. Mak u. J. Trotter, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 87.

[74] G. W. Brown, R. C. Cookson u. D. R. Stevens, Tetrahedron Letters 1964, 1263.

[75] H. J. Bestmann, Angew. Chem. 76, 569 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 512 (1964).

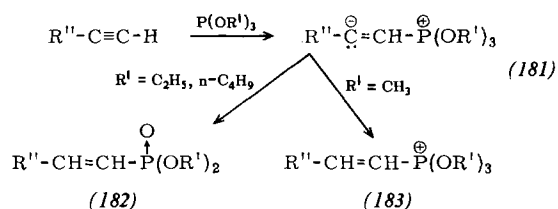
[76] J. B. Hendrickson, C. Hall, R. Rees u. J. F. Templeton, J. org. Chemistry 30, 3973 (1965).

Im sauren Medium addiert sich Triphenylphosphin nach *Hoffmann* und *Diehr* an Propiolsäure zum *trans*-Addukt (179) ( $R' = H$ ); die gleiche Verbindung wird auch unter Decarboxylierung aus Acetylendicarbonsäure erhalten [77].



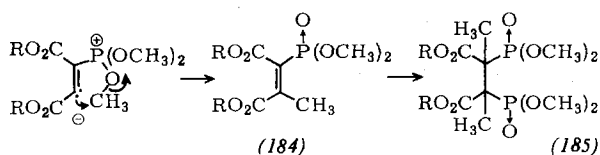
Die *trans*-Addition folgt aus der Tatsache, daß das aus Phenylpropioisäure darstellbare Addukt (179) ( $R' = C_6H_5$ ) bei der Hydrolyse *trans*-Zimtsäure liefert, Konfigurationsstabilität während der Hydrolyse vorausgesetzt. In diesem Zusammenhang wurde auch die Addition von Diphenylphosphin untersucht, das glatt die Addukte der allgemeinen Struktur (180) bildet.

Einen interessanten Verlauf zeigt die Addition der Trialkylphosphite. Bei Verbindungen mit nicht aktivierten Dreifachbindungen kann sich der Primärkomplex (181) auf mehreren Wegen stabilisieren.



Für  $R' = C_2H_5$  und  $n-C_4H_9$  wird das Verhalten durch eine *cis*-Eliminierung bestimmt, die unter Eliminierung des entsprechenden Olefins zu den Vinylphosphonaten (182) führt. Für  $R' = CH_3$  ist dieser Weg nicht gangbar; (181) wird daher durch ein zweites mol der Acetylenverbindung zum quasi-Phosphoniumsalz (183) protoniert, das dann durch Desalkylierung ebenfalls in (182) übergeht.

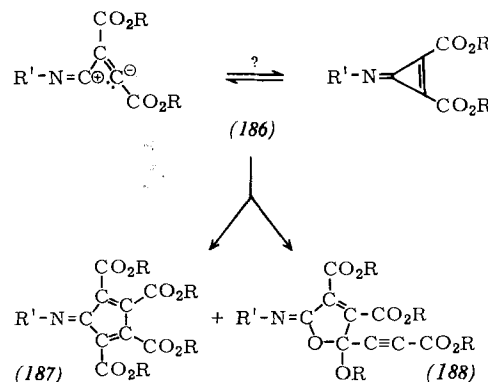
Beide Wege können bei der Umsetzung des Trimethylphosphits mit Acetylendicarbonsäure-diester nicht zum Zuge kommen. Dessen ungeachtet reagieren beide Partner sehr heftig, und in ätherischer Lösung erhält



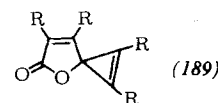
[77] *H. Hoffmann* u. *H. J. Diehr*, Chem. Ber. 98, 363 (1965).

man die Verbindung (185) in 38 % Ausbeute [78]. Es liegt nahe, für diese Reaktion die primäre Bildung des Vinylphosphonates (184) anzunehmen, das dann in einem analogen Sekundärschritt zu (185) weiterreagiert.

Abschließend sei noch erwähnt, daß sich auch Isocyanide, wie man erwarten sollte, glatt mit Acetylendicarbonsäure-diester umsetzen [79]. Der Ausgang dieser Reaktion hängt sehr stark von den äußeren Parametern ab und kann zu verschiedenen Produkten gelenkt werden. Bei schwachem Überschuß des Esters und niedriger Temperatur lassen sich in guten Ausbeuten die Produkte (187) und (188) gewinnen, deren Bildung über das Primäraddukt (186) gut zu verstehen ist.



Eine der Bildung von (188) sehr ähnliche Reaktion beobachtete *Breslow* auch an einem Cyclopropenonderivat, das in das Spiran (189) übergehen kann.



Die Ergebnisse aus den angeführten eigenen Arbeiten verdanke ich der fleißigen und einfallreichen Mitarbeit der Herren *Dipl.-Chem. H. Preuss*, *Dipl.-Chem. H. J. Dillinger* und *Dipl.-Chem. W. Krohn*, die diese Problemstellung mit viel Begeisterung und Energie aufgegriffen haben. Die Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem ERP-Sondervermögen wirksam gefördert, wofür bestens gedankt sei. Herrn Professor *Dr. F. Bohlmann* danken wir für unermüdete Unterstützung und beständiges Interesse.

Eingegangen am 6. Juli 1966

[A 571]

[78] *C. E. Griffin* u. *T. D. Mitschel*, J. org. Chemistry 30, 2829 (1965).

[79] *E. Winterfeldt* u. *H. J. Dillinger*, unveröffentlichte Versuche.