

EKKEHARD WINTERFELDT

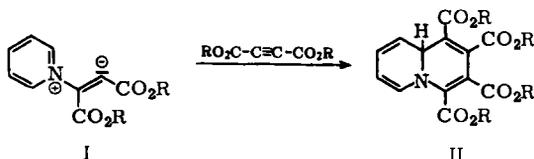
Additionen an die Dreifachbindung, I

Reaktionen des Propiolsäureesters mit tertiären Aminen *)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg
(Eingegangen am 10. Januar 1964)

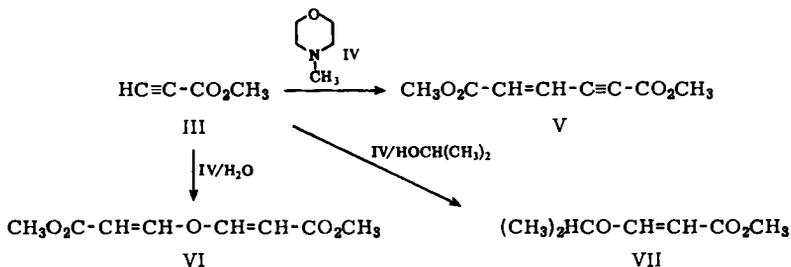
Unter Zugrundelegung eines Mechanismus mit dipolarem Additionskomplex werden die Reaktionen des Propiolsäureesters mit tertiären Aminen interpretiert. Es werden verschiedene Stabilisierungsmöglichkeiten derartiger Komplexe beschrieben.

Schon O. DIELS und K. ALDER¹⁾ beschrieben das Additionsprodukt II des Acetylen-carbonsäureesters an Pyridin, für dessen Bildung auf Grund von UV-Messungen während der Reaktion der primäre Additionskomplex I gefordert wird²⁾.



Ähnliche Reaktionen wurden von verschiedenen Autoren untersucht und in gleicher Weise formuliert³⁾.

Es war daher interessant, die Reaktion von Acetylen-carbonsäureestern auch mit nichtaromatischen tertiären Aminen zu untersuchen. Aromatische Amine kann man wegen der schwächeren Basizität des Stickstoffes mit Acetylen-carbonsäureestern



*) Auszugsweise vorgetragen auf der Nordwestdeutschen Chemiedozenten-Tagung (18./19. 5. 1963); *Angew. Chem.* **75**, 686 [1963]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 560 [1963].

¹⁾ Liebigs *Ann. Chem.* **498**, 16 [1932]; **505**, 103 [1933]; **510**, 87 [1934].

Die angegebene Struktur wurde endgültig bewiesen von R. M. ACHESON und G. A. TAYLOR, *J. chem. Soc. [London]* **1960**, 1691.

²⁾ L. M. JACKMANN, A. W. JOHNSON und J. C. TEBBY, *J. chem. Soc. [London]* **1960**, 1579.

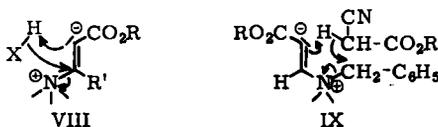
³⁾ a) A. CRABTREE, A. W. JOHNSON und J. C. TEBBY, *J. chem. Soc. [London]* **1961**, 3497; b) R. M. ACHESON und F. HOLE, ebenda **1962**, 748; c) R. M. ACHESON und J. M. VERNON, ebenda **1962**, 1148; d) A. CRABTREE und A. W. JOHNSON, ebenda **1962**, 1510; e) R. M. ACHESON und A. O. PLUNKETT, ebenda **1962**, 3760; f) A. CRABTREE, A. W. JOHNSON und J. C. TEBBY, ebenda **1961**, 3479.

unverdünnt vereinigen und eventuell sogar erhitzen. Bei nichtaromatischen tertiären Aminen dagegen tritt meist starke Erwärmung und Verharzung ein; man muß daher in einem Lösungsmittel, bisweilen auch unter Kühlung arbeiten.

Versetzt man *N*-Methyl-morpholin (IV) in absolutem Benzol mit Propiolsäuremethylester (III), so wird nach 12 Std. bei Raumtemperatur in 74-proz. Ausbeute der Diester V isoliert. Die Verbindung kann durch ihr IR-, UV- und NMR-Spektrum⁴⁾ (AB-Quartett, $\tau = 3.34$ (2), $J = 15.4$, $\text{CH}_3\text{-O-Singulett}$ 6.24 (6)) charakterisiert werden und erweist sich mit einem von J. HEILBRON, E. R. H. JONES und F. SONDEHEIMER⁵⁾ durch Oxydation des entsprechenden Diols erhaltenen Präparat als identisch.

In Gegenwart geringster Mengen Wasser wird statt V in 72-proz. Ausbeute der Enoläther VI isoliert. Die Konstitution der Verbindung ergibt sich eindeutig aus dem NMR-Spektrum. Ein scharfes Singulett bei $\tau = 6.27$ (6) entspricht den beiden identischen Estergruppen, das Dublett ($J = 12$) bei 4.32 (2) den beiden olefinischen Protonen in α -Stellung zur Carboxylgruppe. Die beiden olefinischen Protonen am β -C-Atom sind in der für Enoläther typischen Weise stark negativ abgeschirmt und erscheinen daher bei einem τ -Wert von 2.37 (2) als Dublett ($J = 12$). Die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen lassen schließen, daß in beiden Fällen *trans*-Doppelbindungen vorliegen⁶⁾. Im IR-Spektrum beweist starke Absorption bei 1650 und 1150/cm die Enoläthergruppierung. Völlig erwartungsgemäß erhält man bei Zusatz von Propanol-(2) den Enoläther VII. Bei Verwendung tertiärer Carbinole bleibt die Addition aus, so daß man tert.-Butylalkohol als Lösungsmittel verwenden kann.

Es handelt sich hierbei offenbar um Additionen, die man über die primäre Bildung von Komplex VIII formulieren kann. Der Protonenübertragung schließt sich dann der nucleophile Austausch der Stickstoff-Funktion an.



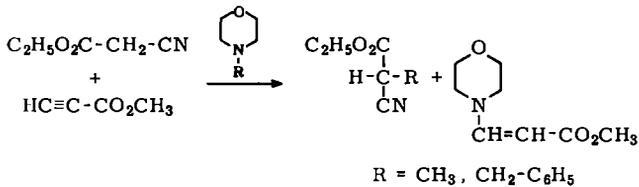
Im Falle der Addition des Wassers bildet sich dabei dann der stärker saure Malonaldehyd, der wesentlich rascher weiterreagiert als Wasser, so daß es nur zur Bildung von VI kommt. Völlig analog reagieren auch C—H-acide Verbindungen; so liefert beispielsweise Malonester das normale Michael-Additionsprodukt. Bei der Umsetzung von Cyanessigester mit III und IV jedoch erfolgt Alkylierung des Cyanessigesters.

Noch glatter erfolgt diese Alkylierung mit *N*-Benzyl-morpholin, wobei Benzylcyanessigester entsteht. Alle Produkte wurden mit authentischen Präparaten verglichen. Diese Reaktion ist leicht über einen dipolaren Komplex deutbar.

⁴⁾ Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 vermessen; die τ -Werte sind auf Tetramethylsilan als inneren Standard bezogen. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben, in Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen.

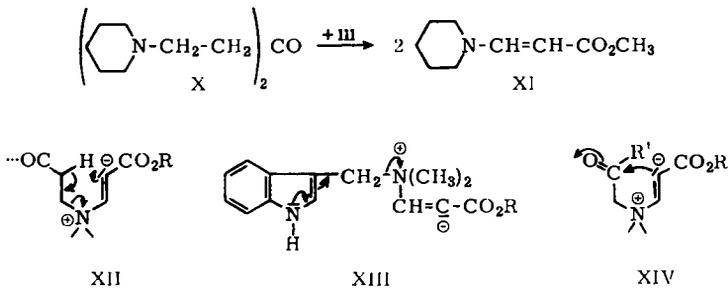
⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1949, 604.

⁶⁾ V und VI wurden kürzlich auch von E. WENKERT et al., Canad. J. Chem. 41, 1844 [1963], beschrieben.



Außerdem entsteht in beiden Fällen in geringer Menge als Trimerisierungsprodukt von III der Trimesinsäure-trimethylester.

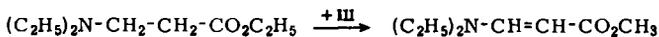
Bei Verwendung von tertiären Aminen mit funktionellen Gruppen kann man innermolekulare Stabilisierungen erwarten. Die Umsetzung von III mit Mannich-Basen in Benzol läuft glatt unter Hofmann-Eliminierung bei Raumtemperatur ab. So liefert die Mannich-Base X glatt den entsprechenden β -Piperidino-acrylsäureester XI, der durch sein typisches UV-Spektrum sehr leicht zu charakterisieren ist⁷⁾.



Man ist versucht, zur Deutung dieses Vorgangs eine cyclische Elektronenverschiebung gemäß XII anzunehmen.

Die Tatsache, daß auch Gramin, bei dem ein solcher cyclischer Mechanismus nicht zu formulieren ist, bereits bei 0° quantitativ den β -Dimethylamino-acrylsäureester, wohl über XIII, bildet, schränkt die Bedeutung dieser Möglichkeit stark ein.

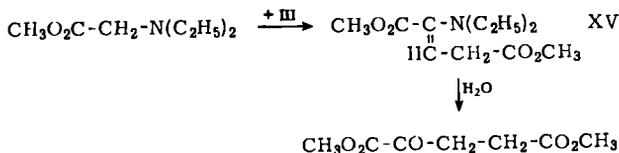
Auch β -Dialkylamino-carbonsäureester reagieren in der gleichen Weise.



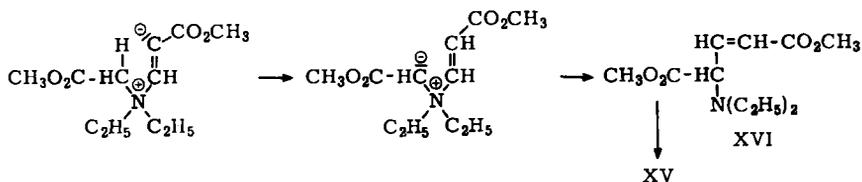
Um die Möglichkeit der Stabilisierung solcher Komplexe durch Cyclisierung zu prüfen (s. XIV), werden auch α -Amino-carbonylverbindungen in die Reaktion eingesetzt.

Mit α -Diäthylamino-essigester wird nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur eine destillierbare Base isoliert, die im IR-Spektrum Carbonylabsorption bei 1730 und 1750 sowie eine starke Bande bei 1630/cm zeigt. Die instabile Substanz XV liefert bei Hydrolyse α -Ketoglutar säureester, identisch mit einem authentischen Präparat, so daß folgender Reaktionsverlauf formuliert werden kann:

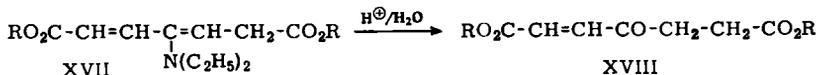
⁷⁾ Auf die Isolierung der α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen wurde in allen Fällen verzichtet.



Die Bildung von XV über den Additionskomplex ist verständlich, wenn man die von F. KRÖHNKE⁸⁾ erkannte Acidifizierung des α -Carbonylprotons durch eine Ammoniumgruppierung berücksichtigt; nach dem Protonenübergang könnte eine STEVENS-Umlagerung ablaufen:



Die Base XVI kann durch Prototropie in XV übergehen. Die Übertragung dieser Reaktion auf die entsprechende vinyloge Verbindung, nämlich den γ -Diäthylamino-crotonester, führt über XVII nach Hydrolyse zu XVIII.



Das destillierbare Enamin XVII zeigt neben der Carbonylabsorption im IR-Spektrum wiederum die starke Bande bei 1640/cm. Die Struktur von XVIII ergibt sich eindeutig aus den spektralen Daten. Das NMR-Spektrum zeigt das AB-Quartett der olefinischen Protonen bei $\tau = 3.08$ (2) mit $J = 16$, die beiden Methoxysignale bei 6.17 (3) und 6.3 (3) und das Signal des A_2B_2 -Systems der beiden CH_2 -Gruppen bei 7.13 (4). Ein Vergleich der Daten mit den Angaben einer japanischen Arbeitsgruppe⁹⁾, die diese Verbindung auf anderem Wege dargestellt hat, zeigt die Identität der beiden Substanzen.

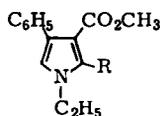
Etwas unübersichtlicher gestaltet sich die Reaktion, wenn man mit ω -Diäthylamino-acetophenon in Benzol arbeitet. Als einziges definiertes Reaktionsprodukt wird der entsprechende β -Diäthylamino-acrylsäureester isoliert, über dessen Bildungsweise bisher noch nichts ausgesagt werden kann. Auch mit Diäthylaminoacetone wird dieses Resultat erzielt.

Während in tert.-Butylalkohol als Solvens mit ω -Diäthylamino-acetophenon ebenfalls ausschließlich der β -Diäthylamino-acrylsäureester gebildet wird, erhält man beim Arbeiten in Dimethylsulfoxyd außerdem noch 23% des kristallinen Pyrrolesters XIX.

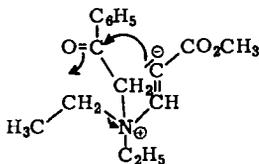
Im IR-Spektrum zeigt XIX Banden bei 1740 und 1540/cm, die bereits auf diese Struktur hindeuten. Im NMR-Spektrum erkennt man ein α -Pyrrol-Proton bei $\tau =$

⁸⁾ Angew. Chem. 65, 605 [1953]; 74, 811 [1962]; 75, 811 [1963]; 75, 317 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 626 [1962]; 2, 225 [1963]; 2, 380 [1963].

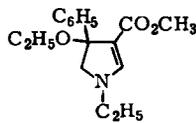
⁹⁾ HITACHI MANUFG. CO. (N. SUGIYAMA, T. OKUZUMI und J. KOGA), Japan. Pat. 3923 ('55), C. A. 51, 16525 f [1957].



XIX: R = H

XX: R = CO₂CH₃

XXI



XXII

3.5 (1), das zweite ist durch die nachbarständige Estergruppe negativ abgeschirmt und erscheint bei $\tau = 2.9$ (1) im breiten Multiplett der aromatischen Protonen des Phenylrings. Beide Protonen zeigen eine Kopplungskonstante von 2.5. Die Methoxylgruppe des Esters erscheint bei 6.4 (3) und die *N*-Äthyl-Gruppe bei dem für *N*-Alkylpyrrole charakteristischen τ -Wert 6.3 (2) sowie 8.7 (3) für die Methylgruppe.

Die Stabilisierung ist hier also durch Cyclisierung erfolgt; ein Mechanismus über XXI und XXII steht zur Diskussion, wobei natürlich die Möglichkeit mehrstufiger Prozesse offen bleiben soll¹⁰⁾.

Daß die Alkoholabspaltung möglicherweise erst bei der Aufarbeitung erfolgt, konnte an diesem Beispiel bisher noch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die gleiche Reaktion beobachtet man auch beim Acetylendicarbonsäureester, der mit ω -Diäthylamino-acetophenon bereits in *tert*-Butylalkohol den entsprechenden Diester XX liefert.

Auch im NMR-Spektrum von XX erscheint die *N*-Äthyl-Gruppe bei $\tau = 5.79$ (2) und 8.6 (3). Das α -Pyrrol-Proton liefert ein Singulett bei 3.2 (1) und die Methoxylgruppen erscheinen als deutlich voneinander abgesetzte Singuletts bei 6.25 (3) und 6.30 (3). Die Identität dieser Verbindung mit einem authentischen Präparat¹¹⁾ wurde durch Vergleich der IR- und UV-Spektren und des Schmelzpunktes bewiesen. XX konnte auch unter sehr milden Aufarbeitungsbedingungen (Chromatographie) isoliert werden.

Analog führten wir auch einige der anderen für Propiolsäureester beschriebenen Reaktionen mit dem Diester durch, wobei vergleichbare Resultate erzielt wurden, über die zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden soll.

Herrn Prof. Dr. F. BOHLMANN danke ich für viele anregende Diskussionen und für großzügige Förderung dieser Arbeit.

Fräulein A. NAUMANN sei für die mit viel Eifer und großem Geschick durchgeführten Experimente gedankt.

Die Arbeit wurde durch Mittel der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT gefördert, wofür ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

¹⁰⁾ Auf die allgemeine Bedeutung dieser Reaktion zur Synthese von Heterocyclen haben kürzlich J. B. HENDRIKSON et al. hingewiesen: *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 107 [1964].

¹¹⁾ R. E. LANCASTER JR. und C. A. VANDER WERF, *J. org. Chemistry* **23**, 1208 [1958].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform mit dem Beckman-Recording-Spectrophotometer Modell IR 4 und die UV-Spektren in Äther mit dem Beckman DK I gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, die angegebenen Siedepunkte sind Luftbadtemperaturen. Für die Chromatographie wurde annähernd neutrales Aluminiumoxyd (Guilini) benutzt. Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. FAASS durchgeführt.

Dimerisierung von Propiolsäure-methylester (III) zu Buten-(1)-in-(3)-dicarbonsäure-(1,4)-dimethylester (V): 500 mg absol. *N-Methyl-morpholin* wurden in 10 ccm absol. Benzol gelöst und mit 500 mg *III* versetzt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur wurde die Base mit 2*n* HCl ausgeschüttelt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr sublimiert. Farblose Nadeln aus Petroläther, Schmp. 55°, Ausb. 370 mg (74% d. Th.). IR-Spektrum: $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 2250, —CH=CH— 1630, $\text{—CO}_2\text{R}$ 1740/cm. Die Verbindung ist identisch mit dem Diester *V* von J. HEILBRON, E. R. H. JONES und F. SONDEHEIMER⁵⁾.

Wasseranlagerung an Propiolsäure-methylester (III) zu 3,3'-Oxy-bis-[acrylsäure-methylester] (VI): 500 mg *N-Methyl-morpholin* löste man in 10 ccm wassergesätt. Benzol, versetzte mit 500 mg *III* und ließ 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Nach Ausschütteln mit 2*n* HCl und Eindampfen wurde bei 0.05 Torr sublimiert. Ausb. 400 mg (72% d. Th.), aus Äther umkristallisiert, Schmp. 133°. UV-Spektrum: λ_{max} 248 m μ ($\epsilon = 33000$); IR-Spektrum: —CO— 1740, —CH=CH—O— 1640/cm.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5$ (186.2) Ber. C 51.61 H 5.42 Gef. C 51.37 H 5.42

Alkoholanlagerung an Propiolsäure-methylester (III) zu 3-Isopropoxy-acrylsäure-methylester (VII): 500 mg absol. *N-Methyl-morpholin*, 500 mg *III* und 1.5 g Isopropylalkohol wurden in 10 ccm absol. Benzol 20 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Der nach Ausschütteln mit 2*n* HCl und Abdampfen erhaltene Rückstand wurde i. Vak. destilliert. Sdp.₁₃ 110°, Ausb. 679 mg (80% d. Th.).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ (144.2) Ber. C 58.23 H 8.39 Gef. C 58.69 H 8.44

Alkylierung von Cyanessigester: 1.16 g *N-Benzyl-morpholin* wurden mit 1.20 g *III* und 8.0 g Cyanessigsäure-äthylester in 20 ccm absol. Benzol 20 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und des überschüss. Cyanessigesters wurde bei 0.01 Torr destilliert. Die zwischen 120° und 200° übergehende Fraktion wurde an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert.

Mit Äther/Petroläther (1:1) erhielt man 283 mg *Benzylcyanessigsäure-äthylester*, mit Äther 140 mg β -*Morpholino-acrylsäure-methylester*. Aus der Mutterlauge des letzteren erhielt man durch fraktionierte Kristallisation 12 mg *Trimesinsäure-trimethylester*.

In der gleichen Weise setzte man 1.2 g *III* mit 1.0 g *N-Methyl-morpholin* und 8 g *Cyanessigsäure-äthylester* um und erhielt 110 mg β -*Morpholino-acrylsäure-methylester*. Auf die Isolierung des Methylcyanessigsäure-äthylesters wurde verzichtet.

Hofmann-Eliminierung bei der Umsetzung des Propiolsäureesters mit Mannich-Basen: 500 mg 1,5-Dipiperidino-pentan-3-yl (X) löste man in 5 ccm absol. Benzol und versetzte bei 0° mit 1.00 g *III*. Nach 10 Stdn. bei Raumtemperatur wurde eingedampft und i. Vak. destilliert. Man erhielt 620 mg β -*Piperidino-acrylsäure-methylester* (identisch mit authent. Material).

Auf die gleiche Weise wurden 500 mg *Gramin* mit 500 mg *III* ungesetzt, wobei man 330 mg β -*Dimethylamino-acrylsäure-methylester* erhielt.

500 mg β -Diäthylamino-propionsäure-äthylester mit 1.00 g *III* lieferten auf diese Weise 410 mg β -Diäthylamino-acrylsäure-methylester (identisch mit authent. Material).

α -Ketoglutar säure-dimethylester: 1.00 g Diäthylamino-essigsäure-methylester wurden mit 10.0 g *III* in 100 ccm absol. Benzol 20 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Anschließend dampfte man das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand i. Vak.; Sdp._{0.01} 90°, Ausb. 1.05 g *Enamin XV* (67% d. Th.). IR-Spektrum: —CO— 1730, 1750, —CH=C—N— 1630/cm.

1.00 g *XV* wurde in 10 ccm Äthanol gelöst und nach Ansäuern mit verd. Salzsäure 10 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser schüttelte man mehrfach mit Äther aus und erhielt nach Abdampfen des Lösungsmittels und Destillieren im Kugelrohr 650 mg α -Ketoglutar säure-dimethylester. Das Produkt ist gaschromatographisch einheitlich und identisch mit authent. Material.

1.5-Bis-methoxycarbonyl-penten-(1)-on-(3) (*XVIII*): 1.00 g γ -Diäthylamino-croton säure-methylester ließ man in 100 ccm absol. Benzol mit 8.00 g *III* 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und erhielt nach Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation i. Hochvak. 610 mg des *Enamins XVII*. Sdp._{0.01} 130°, Ausb. 40% d. Th., IR-Spektrum: —CO— 1730, 1750, —C=C—N— 1640/cm.

Nach der Hydrolyse (s. vorstehendes Beispiel) erhielt man 300 mg des *Ketons XVIII*. Schmp. 105° (aus Äther/Petroläther).

C₉H₁₂O₅ (200.1) Ber. C 54.00 H 6.04 Gef. C 54.04 H 6.06

β -Diäthylamino-acrylsäure-methylester: 1.00 g ω -Diäthylamino-acetophenon wurde mit 5.00 g *III* in 100 ccm absol. Benzol 20 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei man 677 mg (82% d. Th.) des *Acrylsäureesters* erhielt, der mit einem aus *III* und Diäthylamin dargestellten Präparat verglichen wurde.

N-Äthyl-3-phenyl-4-methoxycarbonyl-pyrrol (*XIX*): Zu 1.90 g ω -Diäthylamino-acetophenon in 25 ccm absol. Dimethylsulfoxyd wurden bei 10° innerhalb von 2 Stdn. 8.40 g *III* in 25 ccm absol. Dimethylsulfoxyd getropft. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur verdünnte man mit Wasser, schüttelte mehrere Male mit Äther aus und chromatographierte nach Abdampfen des Äthers an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III) mit Äther/Petroläther (1:1). Eine erneute Chromatographie dieser Fraktion an Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe II lieferte mit Äther/Petroläther(3:7) 550 mg des *Pyrrolesters XIX* vom Schmp. 83°. UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 218 (26800), 245 m μ (9630).

C₁₄H₁₅NO₂ (229.2) Ber. C 73.36 H 6.60

Gef. C 73.67 H 6.85 Mol.-Gew. 228 (nach RAST in Campher)

N-Äthyl-3-phenyl-4.5-bis-methoxycarbonyl-pyrrol (*XX*): 1.91 g ω -Diäthylamino-acetophenon wurden mit 7.00 g *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 160 ccm absol. tert.-Butylalkohol 20 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Nach Eingießen in 300 ccm Wasser extrahierte man mehrfach mit Äther und destillierte anschließend den Äther sowie überschüss. Acetylendicarbonsäureester i. Vak. ab. Den Rückstand chromatographierte man zunächst an Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe II, dann die mit Äther/Petroläther (1:1) erhaltene Substanz erneut an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe II und erhielt mit Äther/Petroläther (3:7) 826 mg (30% d. Th.) des *Pyrrolesters XX*, Schmp. 79° (aus Äther/Petroläther). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 230 (21400), 274 m μ (11600); IR-Spektrum: CO₂R¹ 1720, 1740, Aromat 3040, 1610/cm.

C₁₆H₁₇NO₄ (287.3) Ber. C 66.88 H 5.97 N 4.88 Gef. C 66.84 H 5.96 N 4.86