

Rolf Huisgen, Klaus Herbig, Alfred Siegl und Helmut Huber

Die Addukte primärer und sekundärer Amine an Carbonester der Acetylenreihe und ihre Konfiguration

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 14. Februar 1966)

■
Aus Propiolsäure-methylester und prim. Aminen entstehen *cis*- und *trans*-3-Amino-acrylsäure-methylester; im Gleichgewicht bevorzugt ist das *cis*-Isomere mit intramolekularer H-Brücke. Bei den Addukten der sek. Amine ist die *trans*-Konfiguration die thermodynamisch stabile. Auch aus den Amin-Additionen an Acetylendicarbonsäure-dimethylester gehen *cis-trans*-Gemische hervor; die stabilen Addukte primärer Amine gehören der Amino-fumarsäureester-Reihe, die von sek. Aminen der Amino-maleinsäureester-Reihe an. Die Konfigurationszuweisungen gründen sich auf NMR-, IR-, UV-Spektren und Dipolmomente.

■
Im Gegensatz zur Umsetzung des Acetylendicarbonsäureesters mit tertiären Aminen, vor allem aromatischen Heterocyclen¹⁾, fanden die Additionen des Ammoniaks sowie prim. und sek. Amine an Propiolsäureester und Acetylendicarbonsäureester weniger Beachtung²⁻⁸⁾. *Ruhemann* und *Cunnington*²⁾ betrachteten die Addukte des Diäthylamins und Piperidins an Acetylendicarbonsäure-diäthylester ohne Konfigurationsbeweis als Abkömmlinge des Amino-maleinsäureesters. *Iwanami*⁶⁾ erschloß aus den IR-Spektren der Addukte prim. Amine an Acetylendicarbonsäureester die Amino-fumarsäureester-Konfiguration. Bei der Anlagerung des Pyrazols an Propiolsäure- und Acetylendicarbonsäureester gelangten *Reimlinger* und *Moussebois*⁷⁾ zum *trans*-Pyrazolyl-(1)-acrylsäureester bzw. Pyrazolyl-maleinsäureester. *Dolfini*⁸⁾ erhielt ein *cis-trans*-Gemisch aus Aziridin und Acetylendicarbonsäureester. *Dabrowski*⁹⁾ untersuchte die *cis-trans*-Isomerie bei den verwandten β -Aminovinyl-Ketonen mittels IR-Spektroskopie.

Einer Untersuchung des sterischen Ablaufs der Amin-Addition an die CC-Dreifachbindung muß notwendigerweise die konfigurative Sicherung der Enamin- β -carbonester vorausgehen. Das wenige, was man bislang über *cis-trans*-Isomerie bei Enaminen weiß, steht in keinem Verhältnis zu dem Arbeitsaufwand, der dieser Verbindungsklasse gezollt wurde.

1) Übersicht: *R. M. Acheson*, *Advances in Heterocyclic Chemistry I*, S. 125, Academic Press, New York und London 1963.

2) *S. Ruhemann* und *A. V. Cunnington*, *J. chem. Soc. [London]* **75**, 954 (1899).

3) *Ch. Moureu* und *I. Lazennec*, *Bull. Soc. chim. France* **35**, 1190 (1906).

4) *F. Straus* und *W. Voss*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **59**, 1681 (1926).

5) *G. R. Lappin*, *J. org. Chemistry* **26**, 2350 (1961).

6) *Y. Iwanami*, *Nippon Kagaku Zasshi* **82**, 632, 634 (1961); **83**, 593 (1962), *C. A.* **56**, 10007 (1962); **59**, 5153 (1963).

7) *H. Reimlinger* und *C. H. Moussebois*, *Chem. Ber.* **98**, 1805 (1965).

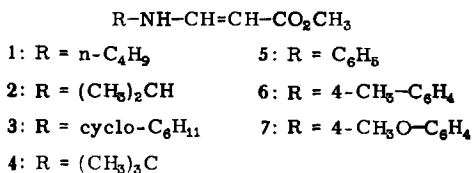
8) *J. E. Dolfini*, *J. org. Chemistry* **30**, 1298 (1965).

9) *J. Dabrowski* und *K. Kamienska*, *Bull. Acad. polon. Sci., Sér. Sci. chim.* **8**, 461 (1960), *C. A.* **60**, 7902 (1964); *J. Dabrowski*, *Spectrochim. Acta [London]* **19**, 475 (1963).

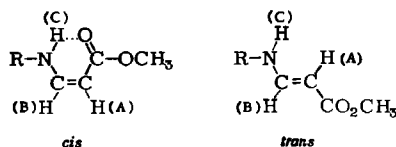
A. Addukte primärer Amine an Propiolsäure-methylester

Alkylamine vereinigen sich rasch und exotherm, Arylamine langsamer mit Propiolsäure-methylester in Äther bei Raumtemperatur zu 1 : 1-Addukten in hoher Ausbeute. Es handelt sich teils um kristalline Verbindungen, teils um destillierbare Flüssigkeiten; in den letzteren liegen häufig Gemische von *cis*- und *trans*-Amino-acrylsäure-methylestern vor.

Auf die NMR-Spektren gründet sich nicht nur der Konfigurationsbeweis; sie ermöglichen auch eine quantitative Analyse der Gemische der *cis-trans*-Isomeren (Tab. 1 und Abbild. 1).



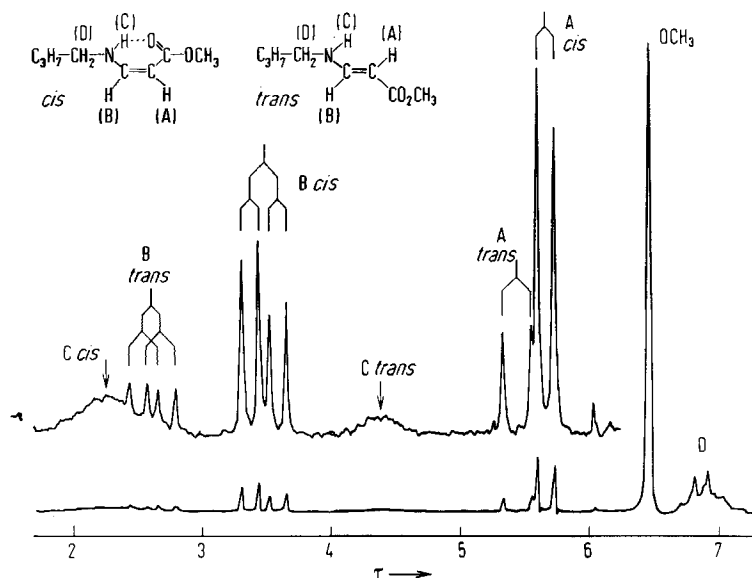
Tab. 1. Kernmagnetische Resonanzspektren der 3-Alkylamino- und 3-Arylamino-acrylsäure-methylester bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard; chemische Verschiebungen in τ , Koppelungskonstanten in Hz. (Werte in Klammern wegen Signalüberschneidung unsicher)



Formel	Solvens	A	B	J_{AB}	C	J_{BC}	OCH ₃
1, <i>cis</i>	CCl ₄	5.66	3.47	8.0	2.3	13.0	6.46
1, <i>trans</i>	CCl ₄	5.44	2.61	13.3	4.4	8.2	6.46
2, <i>cis</i>	CCl ₄	5.64	3.44	8.1	2.7	13.1	6.45
2, <i>trans</i>	CCl ₄	5.43	2.67	13.4	4.6	9.0	6.45
3, <i>cis</i>	CCl ₄	5.66	3.44	8.0	2.2	13.0	6.46
3, <i>cis</i>	CDCl ₃	5.54	3.26	8.0	2.5	13.5	6.37
3, <i>trans</i>	CCl ₄	5.42	2.67	13.2	4.5	9.2	6.46
3, <i>trans</i>	CDCl ₃	5.26	2.49	13.5	4.8	9.5	6.37
4, <i>cis</i>	CCl ₄	5.60	3.27	8.1	2.0	13.5	6.45
4, <i>trans</i>	CCl ₄	5.30	2.59	13.0	4.3	13	6.45
5, <i>cis</i>	CDCl ₃	5.15	(2.73)	8.2		(13)	6.31
5, <i>trans</i>	CDCl ₃	4.78	(2.07)	13.1		13	6.30
6, <i>cis</i>	CDCl ₃	5.19	(2.8)	8.4			6.28
6, <i>trans</i>	CDCl ₃	4.81	2.09	13.1		13	6.29
7, <i>cis</i>	CDCl ₃	5.14	2.84	8.3		13	6.28
7, <i>trans</i>	CDCl ₃	4.85	2.16	13.0		13	6.29

Bemerkenswert ist der große Unterschied in den chemischen Verschiebungen der Vinylprotonen A und B. Der mesomere Effekt der Aminogruppe hat zur Folge, daß das A-Dublett bei 4.78–5.66 τ gefunden wird trotz des entgegengerichteten induktiven Effekts der benachbarten Carbonestergruppe. Andererseits wirken sich in der Verschiebung des B-Quadrupletts bei 2.07–3.47 τ die mesomere Elektronenanziehung seitens des Methoxycarbonyls und der induktive Effekt der N-Funktion aus. Diese

Zuordnung wird nicht nur durch die zusätzliche Koppelung des 3-Wasserstoffs B mit dem NH gefordert, sondern auch von den NMR-Spektren der Acetylendicarbonsäure-ester-Aminaddukte (Tab. 3), in denen das 3-H fehlt. Die Signale C der sek. Aminogruppe sind breit, wie das Spektrum von **1** (Abbild. 1) zeigt.

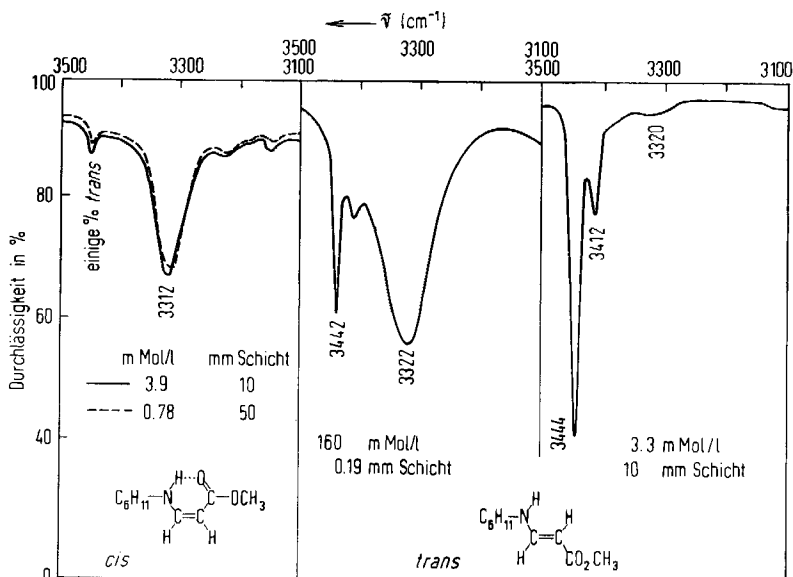


Abbild. 1. Kernmagnetisches Resonanzspektrum des *cis*- und *trans*-3-*n*-Butylamino-acrylsäure-methylesters (**1**, 80:20-Gemisch) bei 60 MHz in CCl_4 mit TMS als innerem Standard

Die Konfigurationszuordnung ergibt sich zweifelsfrei aus den Koppelungskonstanten J_{AB} , die für das *cis*-Isomere 8.0–8.4 Hz, für das *trans*-Isomere 13.0–13.5 Hz betragen. Die Zusammengehörigkeit der AB-Signale zu *cis*- und *trans*-Form wird nicht nur von den relativen Signalintensitäten in den Gemisch-Spektren (wie Abbild. 1) belegt; bei **3** und **5** sind die reinen *cis*- und *trans*-Isomeren zugänglich. Wie erwartet, sind die τ -Werte der *cis*-Vinylwasserstoffe höher als die der *trans*-ständigen. Allerdings zeigt die chemische Verschiebung des 3-ständigen Wasserstoffs B eine größere Konfigurationsabhängigkeit als die des 2-ständigen A. $\Delta\tau(\text{AB})$ -Werte von 2.2–2.4 für die *cis*- und 2.7–2.8 für die *trans*-Isomeren sind die Folge. Das Ester-methyl-Signal wird zwar vom Lösungsmittel, nicht aber von der Konfiguration des Amino-acrylsäureesters beeinflusst.

Die NH-Signale C treten in den *cis*-Isomeren (2.0–2.8 τ) bei tieferem Feld auf als in den *trans*-Formen (4.3–4.6 τ). Der Schluß auf eine intramolekulare H-Brücke in den *cis*-Isomeren findet in den größeren Koppelungskonstanten J_{BC} (13.0–13.1 Hz für *cis* und 8.2–9.5 Hz in *trans* von **1**–**3**) eine Stütze; das H-Chelat erzwingt einen diedrischen Winkel, der sich 180° nähert, also maximale Koppelung ermöglicht. Bei der tert.-Butyl-Verbindung **4** und den Aryl-Verbindungen **5** und **7** gilt diese Regel nicht.

Die IR-Spektren des *cis*- und *trans*-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylesters (**3**) in CCl_4 bestätigen dieses H-Chelat in der *cis*-Form (Abbild. 2). Das *trans*-Isomere zeigt neben der scharfen Bande des freien NH bei 3442/cm die breite des intermolekular assoziierten bei 3322/cm, die beim Verdünnen verschwindet. Dagegen weist das *cis*-Isomere nur eine konzentrationsunabhängige, breite Bande bei 3312/cm auf, die auf das intramolekular verbrückte NH zurückgeht.



Abbild. 2. IR-Spektren des *cis*- und *trans*-3-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylesters (**3**) in CCl_4 bei verschiedenen Konzentrationen

Auch die Frequenzen des Ester-carbonyls mit 1660/cm für *cis*-**3** und 1682/cm für *trans*-**3** stehen damit in Einklang. Stärkste Bande des Spektrums ist jeweils die Valenzschwingung der Enamin-Doppelbindung, die sich für 1–7 bei 1603–1630/cm findet.

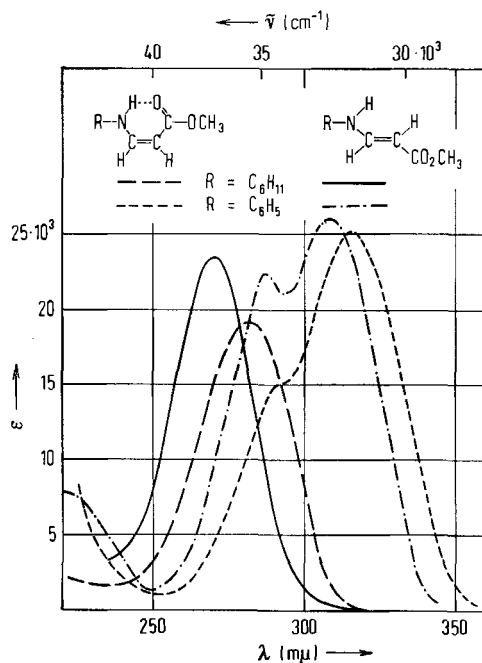
Aus der Reaktion des Cyclohexylamins mit Methyl-propiolat läßt sich ein bei 70–71° schmelzendes, farbloses Addukt gewinnen, welches die Spektren als *trans*-3-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylester (**3**) charakterisieren. Dessen Destillation bei 170°/12 Torr erbringt ein flüssiges Isomerengemisch, das laut NMR-Analyse 85% *cis*-**3** und 15% *trans*-**3** enthält. Im Laufe einiger Wochen erstarrt das Destillat wieder unter Abscheidung des kristallinen *trans*-Isomeren.

Das *trans*-**3** ist also nur unter Einbeziehung der Gitterenergie des Kristalls das bevorzugte Isomere. In der Benzol- bzw. Tetrachlorkohlenstoff-Lösung bei Raumtemperatur stellt sich innerhalb vieler Tage, praktisch momentan dagegen unter Säurekatalyse¹⁰, ein Gleichgewicht aus 82% *cis*- und 18% *trans*-**3** bzw. 86:14% ein ($\Delta G = 1.0$ kcal).

Auch die destillierten Gleichgewichtsgemische der Alkylamin-Addukte **1**, **2** und **4** verraten den Vorzug der *cis*-Konfiguration; *cis*- und *trans*-Form treten in CCl_4 jeweils

¹⁰ K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2546 (1966), nachstehend.

etwa im 80:20-Verhältnis auf; für reines **4** (ohne Solvens) ergibt die präzise NMR-Auswertung 83:17%. Man darf vermuten, daß die intramolekulare H-Brücke der *cis*-Form für deren erhöhte thermodynamische Stabilität verantwortlich ist. H-Chelatisierung und Enamin-carbonester-Mesomerie erzwingen eine Coplanarität gegen den Widerstand einer Pressung der Wirkungsradien *cis*-ständiger Substituenten. Es kann daher nicht wundernehmen, daß sich *cis*- und *trans*-**3** in der UV-Absorption (Abbild. 3) nicht sehr unterscheiden; in Methylchlorid findet man die Maxima bei 281 m μ ($\log \epsilon = 4.28$) bzw. 270 m μ ($\log \epsilon = 4.37$).



Abbild. 3. Lichtabsorption des *cis*- und *trans*-3-Cyclohexylamino- sowie *cis*- und *trans*-3-Anilino-acrylsäure-methylesters in Methylchlorid

Den 3-Anilino-acrylsäure-methylester (**5**) isoliert man in farblosen Nadeln oder gelben Blättchen¹¹⁾, ähnlich wie dies Straus und Voss⁴⁾ schon vom Äthylester beschrieben. Beim langsamen Kristallisieren aus Methanol oder Benzol tritt das scharf schmelzende farblose Isomere auf, in dem reines *trans*-**5** vorliegt. Dessen Lösung in Benzol färbt sich im Laufe einiger Tage — rasch auf Zusatz einer Spur Chloressigsäure hin — gelb. Zusatz von Petroläther zur benzolischen Lösung fällt das gelbe *cis*-**5** aus, oft zusammen mit *trans*-**5**. Der Farbunterschied geht auf eine mäßige bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande (Abbild. 3) in *cis*-**5** zurück.

Die CDCl₃-Lösung von **5** enthält nach Einstellung des Gleichgewichts keine mit NMR nachweisbare Menge, also wohl <4% *trans*-Verbindung. Die Freie Energie-

¹¹⁾ G. Szeimies und R. Huisgen, Chem. Ber. 99, 491 (1966).

tönung der Isomerisierung *trans* \rightarrow *cis* beträgt hier also ≥ 1.8 kcal. Die höhere Acidität des aromatischenamins, verglichen mit dem Alkylamin, hat eine festere Wasserstoffbrücke in *cis*-5 zur Folge.

Aus Acetessigester und Benzylamin erhielt Möhlau¹²⁾ eine α -Form des 3-Benzylamino-crotonsäure-äthylesters, die beim Schmelzen in die β -Form überging. Aufgrund der Naß-Schmelzpunkte und Löslichkeiten sprach Schad¹³⁾ die stabile β -Form als das intramolekular H-verbrückte *cis*-Isomere an. Einer entsprechenden thermodynamischen Begünstigung der *cis*-Isomeren begegnete Dabrowski⁹⁾ bei der Untersuchung der $[\beta$ -Amino-vinyl]-alkylketone.

B. Addukte sekundärer Amine an Propiolsäure-methylester

Die Addition der sek. Amine vollzieht sich nicht minder leicht als die der primären; 10 wurde schon in anderem Zusammenhang beschrieben¹⁴⁾. 8–10 sind kristallin.

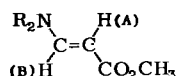
Wenn der Vorzug der *cis*-Konfiguration auf die intramolekulare H-Brücke in 1–7 zurückgeht, sollten die Addukte der sek. Amine an Methyl-propiolat die *trans*-Konfiguration aufsuchen. Dies ist der Fall. Nach der Destillation bzw. nach Einstellung des Gleichgewichts tritt keine mit NMR nachweisbare Konzentration der *cis*-Isomeren neben den *trans*-Verbindungen 8–11 auf.



8: R_2N = Pyrrolidino 10: R_2N = Diisopropylamino

9: R_2N = Piperidino 11: R_2N = *N*-Methylanilino

Tab. 2. Kernmagnetische Resonanzspektren der substituierten 3-Amino-acrylsäure-methylester 8–11 bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard



Formel	Solvens	A	B	J_{AB}	OCH ₃
8, <i>trans</i>	CDCl ₃	5.56 τ	2.38 τ	12.9 Hz	6.34 τ
9, <i>trans</i>	CDCl ₃	5.43	2.65	13.0	6.39
10, <i>trans</i>	CDCl ₃	5.35	2.45	13.4	6.38
11, <i>trans</i>	CCl ₄	5.15	2.18	13.4	6.41

Die Koppelungskonstanten der Vinylprotonen (Tab. 2) liegen in der für *trans*-Positionen geläufigen Größenordnung. Auch auf die chemischen Verschiebungen der A- und B-Protonen – hier natürlich beide als Dubletts – sowie des Estermethylen wirkt sich der Austausch der sek. Aminogruppe (Tab. 1) gegen die tertiäre in 8–11 kaum aus. Die infraroten Carbonylbanden treten bei 1683–1693/cm, die der Enamin-Doppelbindung bei 1603–1621/cm auf (Methylenchlorid).

¹²⁾ R. Möhlau, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 3376 (1894).

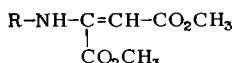
¹³⁾ H. P. Schad, Helv. chim. Acta 38, 1117 (1955).

¹⁴⁾ R. Huisgen und K. Herbig, Liebigs Ann. Chem. 688, 98 (1965).

C. Addukte des Ammoniaks und primärer Amine an Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Die Amin-Additionen an Acetylendicarbonsäureester verlaufen noch rascher als die an Methyl-propiolat; die Ausbeuten sind gleichermaßen hoch. Auch bei Verwendung überschüssigen Amins bleibt die Umsetzung auf der Stufe des Monoaddukts stehen.

In den Reaktionslösungen läßt die NMR-Spektroskopie jeweils Stereoisomerenpaare erkennen. Dagegen sind die hochvak.-destillierten Addukte innerhalb der NMR-Nachweisgrenze konfiguratив einheitlich. Bei der Konfigurationsermittlung müssen wir das überzeugendste Kriterium, die Koppelungskonstante der Vinylprotonen, entbehren.



12: R = H

15: R = 4-CH₃O-C₆H₄

13: R = cyclo-C₆H₁₁

16: R = 4-Cl-C₆H₄

14: R = C₆H₅

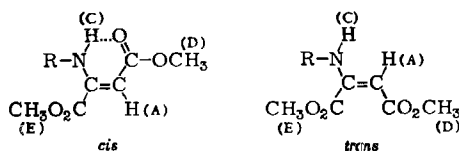
Die Anlagerung des *Ammoniaks* an Acetylendicarbonester in Äther bei 0° liefert ein schwerlösliches, bei 90–92° schmelzendes Addukt und ein leichtlösliches mit Schmp. 30–32°. Aus der Hochvak.-Destillation der hochschmelzenden geht die niedrighschmelzende Form hervor; die letztere ist somit die stabile.

Die infraroten NH-Banden (Tetrachlorkohlenstoff) lehren, daß es sich beim stabilen, niedrighschmelzenden Isomeren um den 2-Amino-fumarsäure-dimethylester handelt. Noch in 0.0008 *m* CCl₄-Lösung findet sich neben der scharfen Bande eines unverbrückten NH bei 3508 die etwas breitere des intramolekular verbrückten NH bei 3359/cm. Die Carbonylabsorptionen liegen bei 1682/cm für die konjugierte, H-chelierte und bei 1738/cm für die nicht an der Enamin-Konjugation beteiligte Estergruppe. Das höherschmelzende Isomere, der Amino-maleinsäure-dimethylester, zeigt NH-Banden bei 3500 und 3355/cm und Carbonylbanden bei 1703 und 1745/cm.

Wie fast zu erwarten, sind die UV-Spektren verschieden und spiegeln die Verhältnisse bei Fumarsäure- und Maleinsäureester (sterische Mesomeriehemmung bei letzterem) wider. In Dioxan erscheinen die Maxima bei 305 m μ (log ϵ = 4.05) bzw. bei 266 m μ (log ϵ = 4.14) für Amino-fumarsäure- bzw. Amino-maleinsäure-dimethylester.

Die *stabilen* Addukte *primärer Amine* 13–16 weisen nur *eine* NH-Bande, und zwar die der intramolekularen H-Brücke, bei 3260–3280/cm auf. Die Carbonester-Banden bei 1665–1675 und bei 1741/cm (Methylenchlorid) stützen den Schluß, daß es sich um *N*-monosubstituierte Amino-fumarsäure-dimethylester handelt. Das UV-Maximum (Äthanol) der Cyclohexylamino-Verbindung 13 bei 312 m μ (log ϵ = 4.02) weist in die gleiche Richtung. Das Ergebnis deckt sich mit den Schlüssen von Iwanami⁶⁾ über die Addukte des Benzylamins, Butylamins und Anilins an Acetylendicarbonsäure-diäthylester.

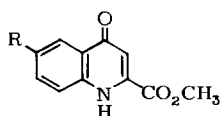
Diese Vorkenntnisse gestatten die Zuordnung der NMR-Signale (Tab. 3). Die Präfixe *cis* und *trans* werden dabei auf das konjugierte Enamin-carbonester-System bezogen, um die Analogie mit 1–7 (Tab. 1) zu betonen. Die zweite Methoxycarbonyl-

Tab. 3. Kernmagnetische Resonanzspektren der Addukte **12**–**16** bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

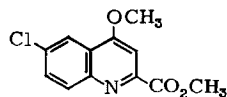
Formel	Solvens	A	C	D	E
12 , <i>cis</i>	CDCl ₃	4.73 τ	3.7 τ	6.43 τ	6.29 τ
12 , <i>trans</i>	CDCl ₃	4.50	3.4	6.30	6.15
13 , <i>cis</i>	CDCl ₃	4.97	1.9	6.32	6.16
13 , <i>cis</i>	Benzol	4.61		6.69	6.51
13 , <i>trans</i>	Benzol	5.10		6.48	6.29
14 , <i>cis</i>	CDCl ₃	4.60	0.3	6.32	6.27
14 , <i>cis</i>	Benzol	4.42		6.75	6.53
14 , <i>trans</i>	Benzol	4.54		6.58	6.32
15 , <i>cis</i>	CDCl ₃	4.69		6.33	6.27
16 , <i>cis</i>	CDCl ₃	4.54		6.28	6.25

Gruppe am Nachbarkohlenstoff verschiebt in **12**–**16** das Signal des Vinylprotons A etwas nach tiefem Feld, verglichen mit **1**–**7**. Die breit-verschmierten NH-Signale sind erst bei Verstärkung erkennbar. Die Zuordnung der Estermethylgruppen in Tab. 3 ist aufgrund bekannter Substituenteneffekte plausibel, aber nicht zwingend.

Warum liegt das *cis-trans*-Gleichgewicht bei den Alkylamin-Addukten des Acetylen-dicarbonensäure-dimethylesters extremer auf seiten der H-chelierten *cis*-Konfiguration als bei denen des Propiolesters (S. 2529)? Die zusätzliche Carbonestergruppe in den Amino-maleinestern löst eine *van der Waals*-Pressung der *cis*-ständigen Estergruppen aus und macht damit die *trans*-Konfiguration energetisch ungünstiger.



17: R = H
18: R = Cl

**19**

Die Ester **14** und **16** enthalten das für die *Conrad-Limpachsche* Chinolinsynthese¹⁵⁾ erforderliche Strukturelement und lassen sich leicht in siedendem Diphenyläther¹⁶⁾ cyclisieren. Kynurensäure-methylester (**17**) und dessen 6-Chlor-Derivat **18** sind die Produkte. Zur Mol.-Gew.-Bestimmung ist **19**, mit Diazomethan aus **18** erhalten, geeignet.

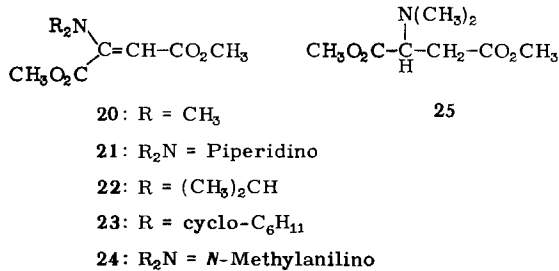
D. Addukte sekundärer Amine an Acetylen-dicarbonensäure-dimethylester

Schon bei früherer Gelegenheit¹⁴⁾ beschrieben wir die Addukte **21**–**24**, die mit methanolisch-schwefelsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin leicht Oxalessigsäure-dimethylester-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] liefern. Nicht weniger glatt lagert sich auch

¹⁵⁾ M. Conrad und L. Limpach, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 944 (1887); **21**, 523, 1649 (1888).

¹⁶⁾ R. Gompper und R. Kunz, Chem. Ber. **98**, 1391 (1965).

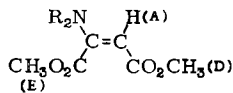
Dimethylamin zu **20** an, das mit katalytisch erregtem Wasserstoff in 2-Dimethylamino-bernsteinsäure-dimethylester (**25**) übergeht. Die Enamine **20–24** sind farblos und kristallin.



Welche Voraussage kann man über die relative Stabilität von *cis*- und *trans*-Konfiguration machen? Eine Überschneidung der Wirkungsradien 2.3-ständiger Substituenten läßt sich nicht vermeiden. Da die Aminofunktion, vor allem in den extremen Fällen der Diisopropylamino- und Dicyclohexylamino-Reste in **22** und **23**, einen größeren *van der Waals*-Radius besitzt als die Methoxycarbonyl-Gruppe, sollte die störende sterische Wechselwirkung in der *cis*-Konfiguration (Definition wie S. 2532, also Amino-fumarsäureester) größer sein als im *trans*-Isomeren. Eine Erhaltung der wirksamen Konjugation des Enamin- β -carbonesters ist besser in der *trans*-Konfiguration möglich, wobei sich das am gleichen Kohlenstoffatom wie die Stickstoff-Funktion befindliche Methoxycarbonyl stärker aus der Koplanarität herausdreht. Beide Argumente legen also für die Amino-maleinsäureester-Konfiguration die höhere Stabilität nahe.

Die NMR-Spektren belegen lediglich die Einheitlichkeit der hochvak.-destillierten Addukte **20–24** (Tab. 4). Die chemischen Verschiebungen der Singulets des Vinylprotons sind sehr ähnlich und deutlich höher als die der *cis*- und *trans*-konfigurierten Addukte prim. Amine an Acetylendicarbonester (Tab. 3). Jüngst sprachen *Winterfeldt* und *Preuss*¹⁷⁾ die Addukte sek. Amine als Amino-maleinsäureester an und gründeten

Tab. 4. Kernmagnetische Resonanzspektren der Addukte sek. Amine an Acetylendicarbon-säure-dimethylester (**20–24**) bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit TMS als innerem Standard



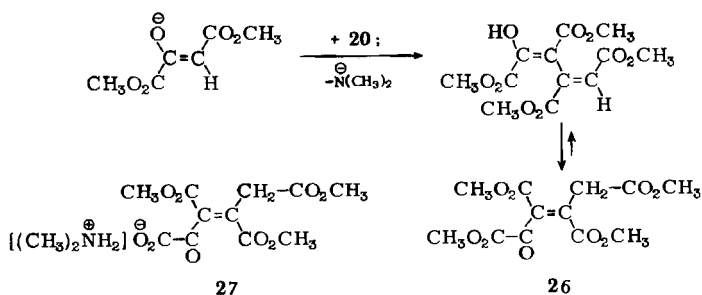
Formel	A	D	E	Weitere Signale
20	5.47 τ	6.40 τ	6.11 τ	N-CH ₃ 7.13
21	5.27	6.36	6.07	N-CH ₂ 6.84, C-CH ₂ 8.37
22	5.26	6.42	6.12	C-CH ₃ d 8.74 (<i>J</i> = 6.8 Hz)
23	5.13	6.38	6.09	
24	5.18	6.37	6.33	N-CH ₃ 6.78, C ₆ H ₅ 2.70

¹⁷⁾ E. Winterfeldt und H. Preuss, *Angew. Chem.* **77**, 679 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 689 (1965); *Chem. Ber.* **99**, 450 (1966).

dies auf den Absolutwert der chemischen Verschiebung des A-Protons; dies scheint uns nicht stichhaltig zu sein. Die Estermethyl-Signale sind hier ebensowenig nützlich wie bei den Addukten **12**–**16**.

Reimlinger und *Moussebois*⁷⁾ gelang es, den Pyrazolyl-(1)-maleinsäure-dimethylester alkalisch zu hydrolysieren, in das Anhydrid und dieses zurück in den Ausgangsester überzuführen. Dieser chemische Konfigurationsbeweis versagt bei der Dimethylamino-Verbindung **20**. Nach Hydrolyse mit KOH in wäßr. Methanol oder auch mit Salzsäure/Aceton kann man das Dimethylammonium-Salz einer Säure $C_{11}H_{12}O_9$ isolieren, die mit Diazomethan den kristallinen Methyl ester liefert.

Weder das Dimethylammoniumsalz **27** noch der Methyl ester **26** zeigen im NMR-Spektrum Vinylprotonen. In **27** treten drei verschiedene Estermethyl-Singulets (6.30, 6.37 und 6.41 τ), in **26** gar deren vier auf (5.71, 6.16, 6.21 und 6.33 τ). Ein AB-Spektrum, das im Tetramethylester **26** bei 6.52 und 6.74 τ mit $J = 17.0$ Hz auftritt, muß auf eine CH_2 -Gruppe zurückgehen; im Salz **27** findet sich das AB-Spektrum mit $J = 16.1$ Hz bei 6.47 und 6.93 τ .



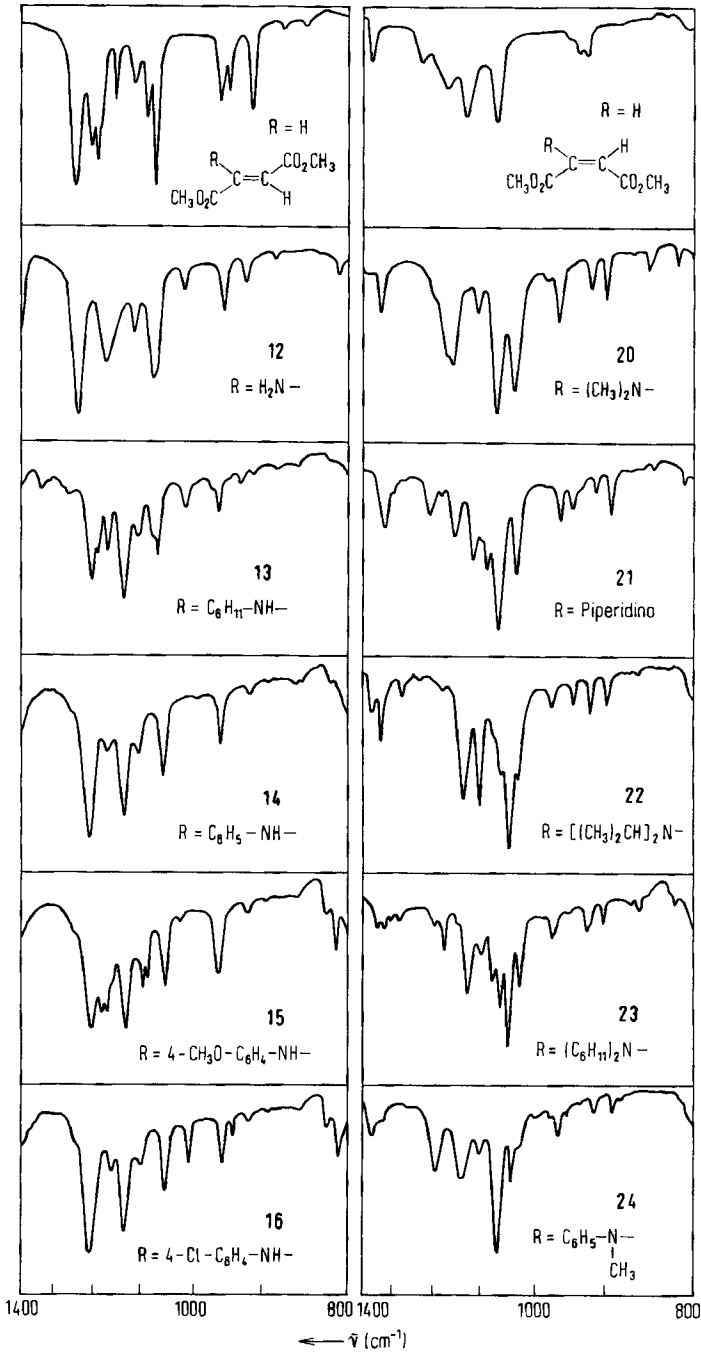
Die Bildung des 2-Oxalyl-aconitsäure-tetramethylesters (**26**) wäre plausibel zu deuten. Danach würde die Reaktion von **20** mit Alkali oder Säure von Hydrolyse zu Oxallessigsäure-dimethylester und Dimethylamin eingeleitet. Der durch Hydroxyl-Ion katalysierte Weg findet sich vorstehend skizziert; auch ein säurekatalysierter läßt sich unschwer formulieren. Unter den milden Hydrolysebedingungen wird die α -Ketocarbonestergruppe in **26** — diese ist für das Signal bei 5.71 τ verantwortlich — verseift. Diazomethan führt von der **27** entsprechenden Säure zu **26** zurück.

Der Chemismus erinnert an eine alte Beobachtung von *Lovén*¹⁸⁾, der bei der Behandlung der Acetylendicarbonsäure mit heißer Kalilauge aconitsaures Kalium und Kaliumoxalat isolierte und Oxal-aconitsäure als Zwischenstufe postulierte.

In den IR-Spektren der Addukte **20**–**24** tritt die Carbonylbande der mit dem Stickstoff konjugierten Carbonestergruppe bei 1689–1695/cm auf, also bei höheren Wellenzahlen als die der *cis*-konfigurierten, H-chelierten Addukte primärer Amine (S. 2532). Da **20**–**24** kein NH mehr besitzen, verbietet sich ein konfigurativer Rückschluß.

Reimlinger und *Moussebois*⁷⁾ beobachteten bei 2-[Pyrazolyl-(1)]-maleinsäure- bzw. -fumarsäureester eine IR-spektrale Ähnlichkeit im Habitus des CO-Einfachbindungsgebiets mit Maleinsäure- bzw. Fumarsäureester selbst. Diese Ähnlichkeit tritt in der Tat auch zutage, wenn man die Addukte **20**–**24** als Abkömmlinge des Maleinsäure-dimethylesters betrachtet und mit dem letzteren in der vertikalen Anordnung der

¹⁸⁾ *J. M. Lovén*, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 3053 (1889).



Abbild. 4. Ausschnitte 800–1400/cm aus den in Schwefelkohlenstoff aufgenommenen IR-Spektren des Fumarsäure- und Maleinsäure-dimethylesters sowie ihrer 2-Amino-Abkömmlinge

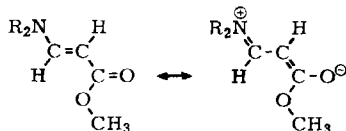
Abbild. 4 vergleicht. Dieser Bereich des IR-Spektrums weicht von dem der prim. Amin-Addukte **13–16** ab, die sich wiederum dem Fumarsäure-dimethylester eng anschließen (vgl. l. c.¹⁹⁾).

Mangels besserer Kriterien wird man Abbild. 4 als Hinweis betrachten. Die Dipolmomente stützen die Vermutung, daß sich **20–24** vom Maleinsäureester ableiten.

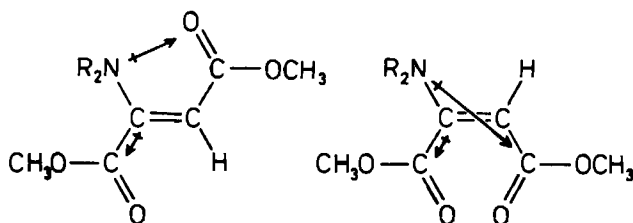
E. Dipolmomente der Amin-Addukte²⁰⁾

Eine vollständige Zerlegung der elektrischen Momente in die Partialmomente der Gruppen bot von vornherein wenig Aussicht auf Erfolg. Selbst wenn man immer mit der *trans*-konfigurierten Carbonestergruppe²¹⁾ rechnet, verbleiben für Fumarsäure-dimethylester drei verschiedene Plankonfigurationen mit unterschiedlichen elektrischen Momenten. Beim Maleinsäure-dimethylester bedeuten Nichtplanarität und konformative Freiheit zusätzliche Komplikationen. Tatsächlich ist das Dipolmoment des Dimethyl-maleinats mit 2.48 D (CCl₄, 25°) nur wenig größer als das des Dimethyl-fumarats mit 2.25 D²²⁾.

Der starke Einfluß der β -ständigen Aminfunktion auf die infrarote Carbonylschwingung läßt ein hohes Gewicht der zwitterionischen Grenzformel am mesomeren Grundzustand des Enamin- β -carbonesters vermuten:



Die Annahme, daß das vom Ammoniumstickstoff zum anionischen Sauerstoff weisende Partialmoment einen bedeutenden Anteil an den experimentellen Dipolmomenten ausmacht, ist nicht abwegig. Das 1.76 D betragende Moment des Acrylsäure-methylesters (Benzol, 25°)²³⁾ findet sich im *trans*-3-Piperidino-Derivat **9** (4.19 D) mehr als verdoppelt.



Abbild. 5. Partialmomente bei Amino-fumarsäure- und Amino-maleinsäure-dimethylestern. Das große Moment rührt von der Enamin- β -carbonester-Mesomerie her, das kleine ist das Teilmoment der Carbonestergruppe in der CC-Bindungsachse

¹⁹⁾ W. L. Walton und R. B. Hughes, *Analytic. Chem.* **28**, 1388 (1956); *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3985 (1957).

²⁰⁾ Eine ergänzte und revidierte Tab. 5 sowie eine geänderte Textfassung gingen am 27. 5. 1966 ein.

²¹⁾ R. Huisgen und H. Ott, *Tetrahedron* [London] **6**, 253 (1959).

²²⁾ C. G. LeFèvre, R. J. W. LeFèvre und W. T. Oh, *Australian J. Chem.* **10**, 218 (1957); *C. A.* **52**, 819 (1958).

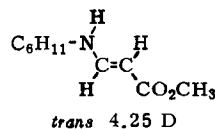
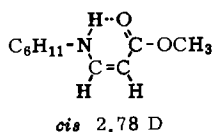
²³⁾ Dissertat. H. Seidl, Univ. München 1963.

Tab. 5. Dipolmomente μ der Amin-Addukte des Propiolsäure-methylesters und Acetylen-dicarbonsäure-dimethylesters in Dioxan bei 25°.

$\Delta\epsilon/\gamma_2$ = Steigung der Dielektrizitätskonstanten/Molenbruch-Funktion;
 $\Delta d/\gamma_2$ = Steigung der Dichte/Molenbruch-Funktion; $P_{2\infty}$ = Molpolarisation bei unendlicher Verdünnung; R_D = Molrefraktion bei der D-Linie, aus Inkrementen berechnet

Formel	$\Delta\epsilon/\gamma_2$	$\Delta d/\gamma_2$	$P_{2\infty}$	R_D	μ (in D)
a) <i>Acrylester-Reihe</i>					
Methyl-acrylat ²³⁾	3.86	0.042	89.5	26.0	1.76
3, <i>cis</i>	10.18	-0.038	208	50.9	2.78
3, <i>trans</i>	25.52	0.052	421	50.9	4.25
5, <i>cis</i>	4.40	0.113	111	49.5	1.73
5, <i>trans</i>	13.2	0.24	236	49.5	3.0
9, <i>trans</i>	25.30	0.04	405	46.6	4.19
10, <i>trans</i>	27.40	-0.18	454	53.4	4.43
11, <i>trans</i>	14.06	0.139	254	54.5	3.13
b) <i>Fumarester-Reihe</i>					
Dimethyl-fumarat ²²⁾					2.25
12, <i>cis</i>	5.81	0.284	122	36.1	2.05
13, <i>cis</i>	8.70	0.189	189	61.8	2.50
14, <i>cis</i>	8.18	0.420	175	60.4	2.36
c) <i>Maleinester-Reihe</i>					
Dimethyl-maleinat ²²⁾					2.40
12, <i>trans</i>	15.71	0.28	258	36.1	3.30
20, <i>trans</i>	21.90	0.222	365	45.9	3.95
21, <i>trans</i>	22.82	0.247	389	57.5	4.03
22, <i>trans</i>	26.19	0.051	447	64.3	4.33

Abbild. 5 läßt erkennen, daß dieses „Mesomerie-Moment“ wegen der geringeren Entfernung der Ladungszentren für *cis*-3-Amino-acrylsäure-ester *erheblich kleiner* sein muß als für die *trans*-Anordnung der beiden funktionellen Gruppen. Die Daten für Cyclohexylamino-acrylsäure-methylester (3) bestätigen dies, ebenso die für *cis*- und *trans*-Anilino-acrylsäureester (5) ($\mu = 1.73$ bzw. 3.0 D). Im Gegensatz zum H-verbrückten *cis*-Ester kann die *trans*-ständige Estergruppe in den beiden möglichen Plankonfigurationen auftreten.

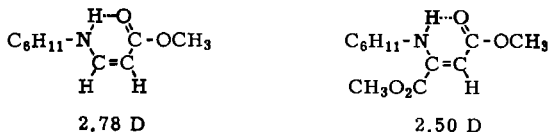


Nun wollen wir in die 3-Stellung des *cis*- und *trans*-3-Amino-acrylsäureesters eine zweite Methoxycarbonylgruppe einfügen und annehmen, daß CH₃O-Außen- und CH₃O-Innen-Konfiguration mit gleichen Populationen vertreten sind. Wir müssen dann lediglich den bescheidenen Momentvektor in der CC-Bindungsachse (0.75 D²⁴⁾

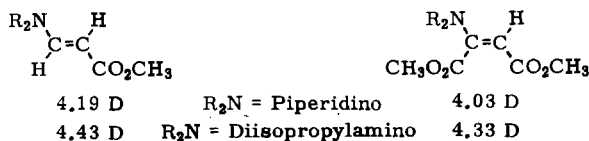
²⁴⁾ R. J. W. LeFèvre und A. Sundaram, J. chem. Soc. [London] 1962, 3904; R. J. W. LeFèvre, B. J. Orr und G. L. D. Ritchie, ebenda (B) 1966, 281.

berücksichtigen. Abbild. 5 läßt für Amino-fumarsäureester eine gewisse Moment-Verminderung, verglichen mit *cis*-3-Amino-acrylsäureester, erwarten. Das *trans*-3-Amino-acrylester-Moment sollte dagegen im Amino-maleinester geringfügig vergrößert sein.

Die Erfahrung lehrt, daß in beiden Fällen Moment-Verminderungen, für *cis* allerdings stärker als für *trans*, auftreten. Die folgenden Gegenüberstellungen bestätigen dies für den Cyclohexylamino-fumarsäureester:



und für zwei Amino-maleinester-Derivate:



Erwartungsgemäß kommen den Amino-maleinsäureestern beträchtlich höhere Momente zu als den Amino-fumarsäureestern. Nur die Zuordnung der Addukte sek. Amine an Acetylendicarbonester zur *Amino-maleinsäureester-Reihe* ist somit mit den Dipolmomenten vereinbar.

Anilin ist eine um 6 pK-Einheiten schwächere Base als Cyclohexylamin. In den Anilinverbindungen *cis*- und *trans*-5 sowie *cis*-14 ist daher auch die Enamin- β -carbonester-Mesomerie weniger wirksam als in den Cyclohexylamin-Derivaten *cis*- und *trans*-3 bzw. *cis*-13. Kleinere Dipolmomente (Tab. 5) sind die Folge.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Förderung gedankt. Herrn H. Schulz und Frau M. Schwarz danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Fräulein R. Steger für die Hilfe bei den dielektrischen Messungen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die NMR-Spektroskopie stand das Varian-A-60-Gerät zur Verfügung. Die IR-Spektren wurden mit dem Leitz-Spektrographen, Modell III, bzw. die NH-Region mit dem Perkin-Elmer Gitterspektrographen 125 aufgenommen. UV-Spektren: RPQ 20 C von C. Zeiss.

Addukte primärer Amine an Propiolsäure-methylester

3-Butylamino-acrylsäure-methylester (1): Der gerührten, eisgekühlten Lösung von 1.83 g (25.0 mMol) *n*-Butylamin in absol. Äther tropft man 2.10 g (25.0 mMol) *Propiolsäure-methylester* in 1 Stde. zu. Nach 48 Stdn. bei Raumtemp. arbeitet man durch Destillation auf. Bei 125–130°(Bad)/12 Torr gehen 3.46 g (88%) farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit über.

C₈H₁₅NO₂ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 60.71 H 9.59 N 8.99

Das NMR-Spektrum (Abbild. 1) weist im *cis-trans*-Gemisch 80 ± 5% der *cis*-Konfiguration nach. IR (Film): Intramolekular verbrücktes NH bei 3320, C=O 1665, C=C 1616, C–O 1142 und 1194/cm. UV-Maximum (Äthanol): 276 m μ mit log ϵ = 4.31. n_D^{20} 1.4912.

3-Isopropylamino-acrylsäure-methylester (2): 8.40 g (100 mMol) *Methyl-propiolat* werden unter Eiskühlung und Umschütteln mit 5.90 g (100 mMol) *Isopropylamin* in 20 ccm absol. Äther versetzt und 15 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Man erhält 13.0 g (91%) der farblosen, bei 55–65°(Bad)/0.35 Torr übergehenden Flüssigkeit.

$C_7H_{13}NO_2$ (143.2) Ber. C 58.72 H 9.15 N 9.78 Gef. C 58.42 H 9.10 N 9.86

Das NMR-Spektrum (CCl_4) des destillierten Produkts ist mit $85 \pm 5\%$ *cis*- neben der *trans*-Form vereinbar. Methyl-Dublett *cis* 8.77 τ , *trans* 8.82 τ mit $J = 6.5$ Hz; das teilweise vom OCH_3 überdeckte CH-Septett liegt bei 6.57 τ . IR (Film): NH *cis*-verbrückt 3330/cm. UV (Äthanol) genau wie bei 1.

3-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylester (3): Beim Zutropfen von 9.90 g (100 mMol) *Cyclohexylamin* in 20 ccm Äther zur Lösung von 8.40 g (100 mMol) *Propiolsäure-methylester* in 20 ccm Äther führt die exotherme Addition zum Sieden. Nach 12 Stdn. entfernt man das Solvens und kristallisiert den festen Rückstand aus Petroläther (40–60°) um: 9.77 g *trans*-Addukt (53%) in farblosen, bei 70–71° schmelzenden Blättchen. Die aus Petroläther umgelösten Kristalle sind monatelang ohne Isomerisierung haltbar.

$C_{10}H_{17}NO_2$ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64

Gef. C 66.12 H 9.31 N 7.39 Mol.-Gew. 183 (osmom. in Benzol)

Der Mutterlaugenteil wird bei 90–100°/0.005 Torr destilliert: 6.10 g (33%) eines öligen *cis-trans*-Adduktgemischs; Planimetrieren der gedehnten NMR-Dubletts des 2-H ergibt ein 85.4 : 14.6-Verhältnis in der unverdünnten Probe. Bei der fraktionierten Destillation größerer Mengen läßt sich die leichter flüchtige *cis*-Form im Destillat auf 94% anreichern.

$C_{10}H_{17}NO_2$ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.39 H 9.40 N 7.69

3-tert.-Butylamino-acrylsäure-methylester (4): Die mit gleichen Mengen wie bei 1 ausgeführte Addition gibt 3.57 g (91%) farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit mit Sdp.₁₂ 103–107° (Bad). n_D^{20} 1.4902.

$C_8H_{15}NO_2$ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 61.39 H 9.86 N 9.56

Das Gleichgewichtsgemisch zeigt das UV-Maximum in Äthanol bei 283 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.33$). Für die NMR-Analyse des Isomerenverhältnisses der unverdünnten Probe werden die Dubletts bei 6.77 τ (*cis*) und 6.41 τ (*trans*) gedehnt und planimetriert; 5 Messungen ergeben $82.9 \pm 0.5\%$ *cis*. Der elektronische Integrator des Geräts (Varian A-60) zeigt ebenfalls $82.9 \pm 0.5\%$ *cis* an.

3-Anilino-acrylsäure-methylester (5): Beim Mischen von je 120 mMol *Propiolsäure-methylester* und *Anilin* tritt keine exotherme Reaktion auf. Nach 2 Tagen ist das Gemisch zum nahezu farblosen Kristallkuchen erstarrt, der aus Benzol oder Methanol umgelöst werden kann. Das *trans*-Isomere 5 schmilzt bei 148–149° und wurde bereits analysiert¹¹).

Die farblose Lösung von *trans*-5 in Benzol oder in $CDCl_3$ (vorher über gepulvertem Natriumcarbonat von HCl befreit) färbt sich im Laufe mehrerer Tage gelb, wobei das NMR-Spektrum zunehmende Konzentration von *cis*-5 verrät (nach 24 Stdn. 20–30%). In Gegenwart einer Spur Säure ist die Umwandlung in Minutenfrist abgeschlossen.

Nach Entfernen des Lösungsmittels, zuletzt bei 45°/0.01 Torr, kristallisiert die gelbe *cis*-Verbindung im Kühlschrank. Ein Präparat mit Schmp. 16.5–17.5° erweist sich im NMR-Spektrum als frei von *trans*-5. Mit zunehmender Lagerzeit treten steigende Mengen *trans*-5 im kristallinen Zustand auf.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.2) Ber. N 7.91 Gef. N 7.90

IR von *trans*-5 (KBr): NH 3255 (intermol. assoz.); C=O 1695; C=C 1581, 1615 (gleich stark); C_{ar} -N 1266; C-O 1135, 1152; olefin. *trans*-CH-Wagging 977; arom. CH-Wagging 690, 749; starke Bande bei 798/cm nicht zugeordnet. Die UV-Maxima von *trans*-5 in

Dioxan bei 289 und 310 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.36$ und 4.44) erfahren auf Zusatz von Chloressigsäure hin *keine* Änderung, während in Methylenchlorid (Abbild. 3) in Gegenwart von Säure rasch das Spektrum von *cis-5* auftritt.

3-[4-Toluidino]-acrylsäure-methylester (6): Je 100 mMol 4-Toluidin und Methyl-propiolat in 20 ccm Äther liefern nach 24 Stdn. aus Methanol 12.5 g (65%) hellgelbe Spieß, die auch nach Umlösen noch unscharf bei $156-162^\circ$ schmelzen.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33

Gef. C 69.12 H 6.81 N 7.35 Mol.-Gew. 195 (osmometr. in Benzol)

Die kristalline Form ist das *trans*-Isomere, wie das NMR-Spektrum der frischen, farblosen Lösung in $CDCl_3$ (durch 24stdg. Aufbewahren über gepulvertem Natriumcarbonat von Säure befreit) zeigt (Tab. 1): C-CH₃ s 7.71 τ , arom. AB-Spektrum mit 2.90 und 3.14 τ , 8.6 Hz. Auf Zusatz einer Spur Chloressigsäure hin Gelbfärbung und vollständiges Verschwinden der *trans*-Signale zugunsten derjenigen des *cis*-Isomeren (Tab. 1): C-CH₃ s 7.70 τ , arom. AB-Spektrum mit 2.89 und 3.11 τ , 8.0 Hz.

IR (KBr) von *trans-6*: NH assoz. 3260, C=O 1695, C=C 1581 und 1616; olefin. *trans*-CH-Wagging 978, arom. CH-Wagging 798 und 811/cm.

3-[4-Anisidino]-acrylsäure-methylester (7): Aus der Lösung von je 50 mMol der Komponenten in 35 ccm Äther haben sich nach 3 Tagen Kristalle abgeschieden. Aus Methanol kommen 4.68 g (45%) hellgelbe Blättchen von *trans-7* mit Schmp. $162-165^\circ$.

$C_{11}H_{13}NO_3$ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76

Gef. C 63.75 H 6.31 N 6.71 Mol.-Gew. 221 (osmometr. in $CHCl_3$)

NMR von *trans-7* (säurefreies $CDCl_3$, Tab. 1): Äther-OCH₃ 6.21 τ , arom. Protonen s 3.11 τ ; *cis-7* (gelbe Lösung, Tab. 1): Äther-OCH₃ 6.21 τ , arom. Protonen s 3.09 τ . IR (KBr) von *trans-7*: sehr ähnlich wie *trans-6*, arom. CH-Wagging 799 und 822/cm.

Addukte sekundärer Amine an Propiolsäure-methylester

3-Pyrrolidino-acrylsäure-methylester (8)²⁵⁾: Die Lösungen von 27.5 g (387 mMol) Pyrrolidin und von 32.7 g (389 mMol) Methyl-propiolat in je 50 ccm Benzol läßt man gleichzeitig in 1 Stde. in 100 ccm gerührtes Benzol eintropfen (Selbsterwärmung zum Sieden und Gelbfärbung). Nach weiteren 30 Min. wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der kristalline Rückstand liefert aus Cyclohexan 53.3 g (87%) bei $70-75^\circ$ schmelzendes *trans-8* in farblosen Nadeln; nach mehrfachem Umlösen Schmp. $73.5-75^\circ$.

$C_8H_{13}NO_2$ (155.2) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.03 Gef. C 61.78 H 8.35 N 8.96

NMR ($CDCl_3$, Tab. 2): Triplett der N-CH₂ bei 6.74 τ mit $J = 7.0$ Hz; C-CH₂ Multipllett um 8.05 τ . IR (KBr): C=O 1689; C=C 1598 (sehr stark); anstelle der erwarteten *trans*-CH-Wagging tritt eine starke Bande bei 775/cm auf. UV (Äthanol): 228 und 283 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3.30$ und 4.48).

3-Piperidino-acrylsäure-methylester (9): In die gerührte Lösung von 4.26 g (50.0 mMol) Piperidin in 30 ccm Äther tropft man 4.20 g (50.0 mMol) Methyl-propiolat in 15 ccm Äther ein. Nach 18 Stdn. werden 8.02 g (95%) *trans-9* bei $120-127^\circ$ (Bad)/0.001 Torr destilliert. Farblose Nadeln mit Schmp. $40-42^\circ$ (Petroläther, $40-80^\circ$).

$C_9H_{15}NO_2$ (169.2) Ber. C 63.88 H 8.94 N 8.28

Gef. C 63.88 H 8.94 N 8.57 Mol.-Gew. 171 (osmometr. in Benzol)

NMR ($CDCl_3$, Tab. 2): Für die N-CH₂ und C-CH₂ breite Singulett bei 6.83 und 8.40 τ . IR (KBr): C=O 1674, C=C 1605, C-O 1150; starke Bande bei 779/cm. UV (Äthanol): 282 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.51$).

²⁵⁾ Bearbeitet von Dr. G. Szeimies, München.

3-Diisopropylamino-acrylsäure-methylester (10)¹⁴). NMR (CDCl₃, Tab. 2): C-CH₃ d 8.78τ, J = 8.9 Hz, CH Septett 6.32τ. IR (KBr): C=O 1678, C=C 1597; 798/cm (stark). UV (Äthanol): 283 mμ (log ε = 4.48).

3-[N-Methyl-anilino]-acrylsäure-methylester (11): Die Reaktion von je 100 mMol der Komponenten in 40 ccm Äther ist nicht merklich exotherm. Nach 3 Tagen destilliert man 16.65 g (87%) *trans*-11 bei 110–125°(Bad)/0.001 Torr als blaßgelbes Öl.

C₁₁H₁₃NO₂ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 Gef. C 69.33 H 6.95 N 7.20

NMR (CCl₄): N-CH₃ 6.85τ. UV (Äthanol): 220 und 297 mμ (log ε = 3.83 und 4.47).

Addukte des Ammoniaks und primärer Amine an Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Anlagerung des Ammoniaks: 100 ccm absol. Äther werden bei 0° mit Ammoniak gesättigt; bei –10° rührt man 5.68 g (40.0 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 20 ccm Äther innerhalb 1 Stde. ein. Nach weiterem 3stdg. Rühren bei 0° engt man die Suspension i. Vak. auf 30 ccm ein, saugt ab und wäscht mit tiefgekühltem Äther nach: 2.38 g (37%) 2-Aminomaleinsäure-dimethylester (*trans*-12²⁶) in farblosen Blättchen, die nach Umlösen aus Äther bei –70° Schmp. 90–92° zeigen.

C₆H₉NO₄ (159.1) Ber. C 45.28 H 5.70 N 8.80

Gef. C 45.72 H 5.85 N 9.02 Mol.-Gew. 176 (osmometr. in Benzol)

Der Rückstand des äther. Filtrats geht bei 70–80° (Bad)/0.001 Torr über und erstarrt kristallin: 3.60 g (57%) 2-Amino-fumarsäure-dimethylester (*cis*-12²⁶) in farblosen Spießeln mit Schmp. 30–32° (Petroläther). Auch reines *trans*-12 geht bei der Hochvak.-Destillation in *cis*-12 über²⁷.

C₆H₉NO₄ (159.1) Ber. C 45.28 H 5.70 N 8.80 Gef. C 45.37 H 5.69 N 8.40

Die Isomerisierung *trans* → *cis*-12 ist in säurefreien Lösungsmitteln sehr langsam. Nach 8 Stdn. in Dioxan bei 20° ist noch kein Umsatz im UV-Spektrum nachweisbar.

IR (CCl₄) von *cis*-12: C=C 1627/cm. Durch successive Verdünnung und Vergrößerung der Schichtdicke wird das NH-Gebiet bei folgenden Konzentrationen gemessen: 225, 112, 22.5, 4.28, 0.85 mMol/l. Das Extinktionsverhältnis der beiden Banden bei 3359 und 3508/cm bleibt dabei praktisch konstant, wofür zwei Deutungen möglich sind: a) Eine NH-Bindung ist *cis*-verbrückt, die zweite ist im ganzen Konz.-Bereich nicht assoziiert; b) es handelt sich um die symm. und antisymm. Valenzschwingung der prim. Aminogruppe. Im letzteren Fall würden die Carbonylbanden (S. 2532) die Verbrückung in *cis*-12 und deren Fehlen in *trans*-12 belegen.

2-Cyclohexylamino-fumarsäure-dimethylester (13): 7.20 g (50.6 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 20 ccm Äther rührt man in 1 Stde. in die eisgekühlte Lösung von 4.95 g (50 mMol) Cyclohexylamin in 20 ccm Äther ein. Nach 15 Stdn. bei Raumtemp. gehen bei 109–115°(Bad)/0.001 Torr 11.65 g (97%) *cis*-13 als farbloses Öl über, das sich beim Aufbewahren an der Luft blau färbt. n_D²⁰ 1.5142.

C₁₂H₁₉NO₄ (241.3) Ber. C 59.73 H 7.94 N 5.80 Gef. C 59.75 H 7.95 N 5.53

IR (Film): NH 3280; C=O 1665, 1740; C=C 1612; starke Bande bei 778/cm. Auch die 0.08 m Lösung in CCl₄ weist nur die intramolekular verbrückte NH bei 3280/cm auf.

2-Anilino-fumarsäure-dimethylester (14): Die Lösung von 2.10 g (22.5 mMol) frisch dest. Anilin in 10 ccm Äther erwärmt sich auf Zusatz von 22.5 mMol Acetylendicarbonsäure-dimethylester hin zum Sieden. Destillation bei 115–118°(Bad)/0.001 Torr ergibt 4.90 g (93%) blaßgelbes, zähes Öl. UV (Äthanol): 234 und 323 mμ (log ε = 3.96 und 4.14). n_D²⁰ 1.5792.

C₁₂H₁₃NO₄ (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.96

Gef. C 61.85 H 5.63 N 6.05 Mol.-Gew. 234 (osmometr. in Benzol)

²⁶) Zur Definition von *trans* und *cis* vgl. Tab. 3.

²⁷) 2-Amino-fumarsäure-diäthylester wurde aus Oxaleissäure-diäthylester mit NH₃ in siedendem Toluol zu 48% bereitet: G. Domschke, Chem. Ber. 98, 2920 (1965).

Beim mehrmonatigen Aufbewahren scheiden sich gelbe Kristalldrüsen mit Schmp. 244 bis 246° u. Zers. aus dem Öl ab. Die Analysenwerte (C 69.44, 69.53, H 5.02, 4.93, N 11.60) kommen $C_{21}H_{17}N_3O_3$ nahe. IR (KBr): Amid-I 1667, Amid-II (?) 1516, arom. CH-Wagging 685, 732, 738, 749, 754/cm. Die Konstitution ist ungeklärt.

Die Behandlung von **14** mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in wäbr.-methanol. Schwefelsäure ergibt 98% Oxalessigsäure-dimethylester-[2,4-dinitro-phenylhydrazon] mit Schmp. 157–159°. Im Anschluß an die Istgd. Hydrolyse von **14** mit siedender 5*n* HCl lassen sich 80% Anilin fassen, als Diphenylharnstoff charakterisiert.

Thermolyse von 14: 950 mg wurden in 5 ccm Diphenyläther unter Stickstoff 60 Min. auf 240–250° erhitzt. Beim Digerieren mit Petroläther bleiben 710 mg (86%) Kynurensäure-methylester (**17**) zurück, der nach Umlösen aus Methanol bei 224–226° schmilzt (Lit.²⁸): Schmp. 224°).

$C_{11}H_9NO_3$ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89

Gef. C 65.11 H 4.29 N 7.38 Mol.-Gew. 211 (osmometr. in $CHCl_3$)

2-[4-Anisidino]-fumarsäure-dimethylester (**15**): Die Darstellung folgt der von **14**. Aus je 50.0 mMol der Komponenten erhält man nach Destillation bei 150–165°(Bad)/0.001 Torr 9.07 g (69%) goldgelbes, zähes Öl ohne Kristallisationsneigung.

$C_{13}H_{15}NO_5$ (265.3) Ber. C 58.86 H 5.70 N 5.28

Gef. C 58.73 H 5.77 N 5.27 Mol.-Gew. 263 (osmometr. in Benzol)

NMR ($CDCl_3$, Tab. 3): Äther- CH_3 s 6.22 τ , arom. H s 3.14 τ . IR (Film): NH 3280; C=O 1666 und 1738; C=C 1612/cm. UV (Äthanol): 239 und 324 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3.98$ und 4.09).

2-[4-Chlor-antlino]-fumarsäure-dimethylester (**16**): Die Umsetzung von je 50 mMol der Komponenten in Äther bei 0–20° ergibt nach Abziehen des Äthers und Kristallisation aus Methanol 10.40 g (77%) blaßgelbe Blättchen mit Schmp. 53–54°. IR (KBr): NH 3300; C=O 1670 und 1735; C=C 1597 und 1614/cm. UV (Äthanol): 244 und 322 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3.96$ und 4.16).

$C_{12}H_{12}ClNO_4$ (269.7) Ber. C 53.44 H 4.49 N 5.20

Gef. C 53.39 H 4.45 N 4.92 Mol.-Gew. 267 (osmometr. in Benzol)

Thermolyse von 16: Beim 1.5 stdg. Erhitzen von 500 mg in 5 ccm Diphenyläther auf 250° beginnt die Kristallabscheidung. Nach Erkalten und Zugabe von Petroläther saugt man 390 mg (89%) 6-Chlor-4-chinolon-carbonsäure-(2)-methylester (**18**) ab; farblose Nadeln, die nach Umlösen aus Diphenyläther bei 265–267° u. Zers. schmelzen. Löslich in 2*n* NaOH.

$C_{11}H_8ClNO_3$ (237.6) Ber. C 55.60 H 3.39 N 5.90 Gef. C 55.81 H 3.35 N 5.82

Mit Diazomethan in Äther/Tetrahydrofuran (48 Stdn. 5°) wird **18** in 6-Chlor-4-methoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-methylester (**19**) übergeführt.

$C_{12}H_{10}ClNO_3$ (251.6) Ber. N 5.57 Gef. N 5.72 Mol.-Gew. 253 (osmometr. in Benzol)

Addukte sekundärer Amine an Acetylendicarbonsäure-dimethylester

2-Dimethylamino-maleinsäure-dimethylester (**20**): In die im Eisbad gerührte Lösung von 14.2 g (100 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 50 ccm absol. Äther läßt man in 1 Stde. 8.00 g (177 mMol) Dimethylamin in 100 ccm Äther einfließen. Nach weiteren 2 Stdn. bei 0° entfernt man das Solvens und kristallisiert aus Methanol. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge werden 14.8 g (79%) farblose Blättchen mit Schmp. 83–84.5° und Sdp.-0.001 110–115°(Bad) isoliert.

$C_8H_{13}NO_4$ (187.2) Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48

Gef. C 51.67 H 7.01 N 7.79 Mol.-Gew. 188 (osmometr. in Benzol)

28) E. Späth, Mh. Chem. 42, 89 (1912).

IR in KBr (CH_2Cl_2): C=O 1674, 1734 (1689, 1741); C=C 1580 (1579); C—O 1129, 1159, 1238/cm. UV(Äthanol): Schulter bei 225 m μ ($\log \epsilon = 3.53$), Maximum bei 282 m μ (4.37).

Hydrierung von 20: 2.00 g (10.7 mMol) **20** in 30 ccm Methanol nehmen in Gegenwart von Raney-Nickel in 14 Stdn. 1.10 Moläquiv. *Wasserstoff* auf. Das bei 75—85°(Bad)/0.01 Torr übergehende farblose Öl (1.72 g, 85%) erstarrt und weist Schmp. 31—33° (Petroläther 40—80°) auf; Lit.²⁹⁾: Schmp. 32°. Das NMR (CCl_4) befindet sich mit 2-Dimethylamino-bernsteinsäure-dimethylester (**25**) in Einklang: OCH_3 s 6.32 und 6.38 τ ; NCH_3 s 7.75 τ , CH t 6.39 τ (teilweise von NCH_3 überdeckt) mit $J = 7.5$ Hz, CH_2 m 7.0—7.6 τ .

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (189.2) Ber. N 7.40 Gef. N 7.21

Hydrolyse von 20: 2.11 g (11.3 mMol) **20** werden in 10 ccm Aceton und 11 ccm 0.2 n wäßr. HCl 17 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Man neutralisiert mit 2.4 mMol methanol. KOH und bringt i. Vak. zur Trockne. Das Destillat wird in einer Vorlage bei -70° aufgefangen und mit 0.1 n HCl gegen Methylrot titriert: 34% Dimethylamin. Der Abdampfrückstand wird mit Äther ausgezogen; die äther. Phase liefert bei Hochvak.-Destillation 1.08 g (51%) **20** zurück. Den Salzurückstand kocht man mit Äthanol auf und filtriert heiß vom KCl. Beim Erkalten scheiden sich 560 mg (61%, bez. auf verbrauchtes **20**) Dimethylammoniumsalz **27** des Tetracarbonsäure-trimethylesters in farblosen Nadeln aus, die Zers.-P. 146—148° zeigen. Mit KOH sofort Amin-Geruch. IR (KBr): NH_2^+ 3440; CO_2^- antisymm. 1612; C=O 1670, 1744, 1780/cm.

$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}]_3\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_9$ (333.3) Ber. C 46.85 H 5.75 N 4.20 Gef. C 47.09 H 5.86 N 3.98

Auch bei der *alkal. Hydrolyse* von **20** wird das Salz **27** erhalten. 1.76 g (9.40 mMol) **20** werden mit 5 ccm Wasser und 20.8 ccm 0.9 n methanol. KOH 30 Min. rückflußgekocht, auf halbes Vol. eingengt, mit 18.8 mMol HCl neutralisiert und erneut auf 15 ccm eingedampft. Ausäthern und Hochvak.-Destillation der Ätherphase gibt 340 mg (19%) **20** zurück. Der Trockenrückstand der wäßr. Phase wird mit heißem Äthanol digeriert. Aus dem eingengten Filtrat fällt Äther 0.40 g (26%) rohes **27** mit Zers.-P. 117—120°, IR-identisch mit obigem Präparat.

UV (Äthanol): Salz **27** bei 302 m μ ($\log \epsilon = 4.10$); freie Säure aus **27** 258 m μ ($\log \epsilon = 4.05$).

2-Oxalyl-aconitsäure-tetramethylester (26): Die Veresterung der Säure aus 660 mg **27** mit Diazomethan in Tetrahydrofuran/Äther erbringt nach Umlösen aus Methanol 350 mg (58%) **26** in farblosen, bei 90—91° schmelzenden Polyedern. UV (Äthanol): 260 m μ ($\log \epsilon = 3.97$). IR (KBr): 1655, 1697, 1730 und 1780/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_9$ (302.2) Ber. C 47.69 H 4.67

Gef. C 47.98 H 4.76 Mol.-Gew. 308 (osmometr. in Benzol)

*2-Piperidino-maleinsäure-dimethylester (21)*¹⁴⁾: In saurem Medium erhält man 93% Oxallessigsäure-dimethylester-[2.4-dinitro-phenylhydrazon], mit authent. Präparat in Misch.-Schmp. und IR identisch.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (227.3) Mol.-Gew. 229 (osmometr. in Benzol)

*2-Diisopropylamino-maleinsäure-dimethylester (22)*¹⁴⁾:

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (243.3) Mol.-Gew. 242 (osmometr. in Benzol)

Die Überführung in 92% Oxallessigsäure-dimethylester-[2.4-dinitro-phenylhydrazon] dient dem Konstitutionsbeweis.

Messung der Dipolmomente²⁰⁾

Die dielektrischen Messungen von **11** und **12** wurden mit der früher beschriebenen Apparatur³⁰⁾, alle anderen der Tab. 5 mit dem Dipolmeter DM 01 (Wissenschaftl.-Techn. Werk-

²⁹⁾ Th. Curtius, J. prakt. Chem. [2] **95**, 327 (1917).

³⁰⁾ R. Huisgen und H. Walz, Chem. Ber. **89**, 2616 (1956).

stätten, Weilheim/Obb.) vorgenommen. Für jede Verbindung wurden zwei Meßreihen steigenden Molenbruchs mit unabhängigen Einwaagen ausgeführt. Die pyknometrische Dichtebestimmung und die Ermittlung der Molpolarisation $P_{2\infty}$ erfolgten wie früher³⁰⁾. Für reines Dioxan bei 25° wurde $\epsilon = 2.2095$ ³¹⁾ zugrundegelegt. Die Berechnung von $P_{2\infty}$ nach Hedestrand³²⁾ nimmt dann folgende Form an:

$$P_{2\infty} = 14.53 \Delta\epsilon/\gamma_2 + 0.2798 \cdot M_2 - 24.01 \Delta d/\gamma_2$$

$\Delta\epsilon$ erwies sich als lineare Funktion des Molenbruchs γ_2 . Eine Ausnahme machte lediglich der *trans*-Anilino-acrylsäure-methylester (5), dessen $P_{2\infty}$ mit steigender Konzentration zunahm. Daß hier die Assoziation des vinylogenen *N*-Phenyl-urethans stärker zum Zuge kommt, ist nicht erstaunlich. Das Präparat von *cis*-3 enthielt 6% *trans*-3. Die Molpolarisation von *cis*-3 wurde entsprechend korrigiert.

Anstelle der gesamten Zahlenwerte seien nur einige Beispiele gegeben.

Verbindung	DK-Messung		Dichte-Messung				
	$10^3 \gamma_2$	ϵ_{12}	$10^3 \gamma_2$	d_{12}			
3-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylester (<i>trans</i> -3)	a)	0.384	2.2199	1.289	1.02720		
		0.759	2.2300	2.864	1.02729		
		1.128	2.2401	3.574	1.02732		
		1.526	2.2505	5.634	1.02745		
		1.967	2.2613	8.283	1.02756		
		2.370	2.2715				
	b)	2.750	2.2809				
		0.422	2.2211				
		0.804	2.2305				
		1.243	2.2419				
		1.703	2.2538				
		2.089	2.2634				
		2.473	2.2726				
		2.863	2.2827				
3-Diisopropylamino-acrylsäure-methylester (<i>trans</i> -10)	a)	0.403	2.2200	2.430	1.02766		
		0.809	2.2313	4.679	1.02732		
		1.252	2.2439	6.963	1.02687		
		1.666	2.2553	9.108	1.02645		
		2.080	2.2665	11.48	1.02602		
		2.540	2.2788				
	b)	0.492	2.2220				
		0.962	2.2338				
		1.449	2.2463				
		1.980	2.2599				
		2.382	2.2693				
		2.892	2.2825				
		3-Piperidino-maleinsäure-dimethylester (21)	a)	0.376	2.2171	2.591	1.02893
				0.824	2.2280	4.637	1.02943
1.213	2.2378			6.923	1.03000		
1.633	2.2475			9.263	1.03053		
2.049	2.2558						
2.433	2.2651						
b)	0.413		2.2191				
	0.835		2.2293				
	1.300		2.2401				
	1.698		2.2485				
	2.091		2.2572				
	2.536		2.2677				

³¹⁾ W. D. Kumler und I. F. Halverstadt, J. Amer. chem. Soc. 63, 2182 (1941).

³²⁾ G. Hedestrand, Z. physik. Chem., Abt. B, 2, 428 (1929).