

Klaus Herbig, Rolf Huisgen und Helmut Huber

cis-trans-Isomerisierung bei Enamin- β -carbonestern; zum sterischen Ablauf der Amin-Addition an Carbonester der Acetylenreihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 14. Februar 1966)

Die Anlagerung von prim. und sek. Aminen an Propiolsäure-methylester oder Acetylendicarbonsäure-dimethylester vollzieht sich unter Bedingungen kinetischen Reaktionsabschlusses zu 70–90% als *cis*-, 30–10% als *trans*-Addition. — Die Stereoisomerisierung bei der nachträglichen Einstellung der *cis-trans*-Gleichgewichte ist bei Raumtemperatur langsam, bei der Destillation im 100–150°-Bereich rasch. Die Isomerisierung zeigt ausgeprägte Säurekatalyse; Versuche in Gegenwart von Fremdaminen demonstrieren den intramolekularen Charakter.

Bei der thiolat-katalysierten Thiol-Anlagerung an die CC-Dreifachbindung fand Truce¹⁻³⁾ ein *trans*-Prinzip der nucleophilen Addition streng erfüllt. Eine Einschränkung liegt darin, daß die Addukte an Natrium-propiolat in thiolat-katalysierte Isomerisierungen eintreten können³⁾, was den Rückschluß erschwert.

Gilt für die nucleophile Addition von prim. und sek. Aminen an Acetylen-carbonester das *trans*-Prinzip ebenfalls? In einer vorausgehenden Studie befaßten wir uns mit der konfigurativen Sicherung der *cis-trans*-isomeren Enamin- β -carbonester, die aus der Amin-Anlagerung an Propiolsäure-methylester und Acetylendicarbonsäure-dimethylester hervorgehen, sowie mit den thermodynamischen Gleichgewichtslagen⁴⁾. Eine weitere Voraussetzung bildet die Kenntnis der Bedingungen und des Mechanismus der *cis-trans*-Isomerisierungen.

Drei jüngst erschienene Publikationen⁵⁻⁷⁾, weiter unten diskutiert, veranlassen uns, noch nicht abgeschlossene Untersuchungen zum sterischen Verlauf der Amin-Addition bekanntzugeben.

A. cis-trans-Isomerisierungen bei Enamin- β -carbonestern

Die hohen Dipolmomente der 3-Amino-acrylsäureester⁴⁾ lehren, daß die zwitterionische Grenzformel nennenswert am Grundzustand beteiligt ist. Eine wesentlich unter 2 liegende Bindungsordnung der zentralen CC-Bindung und damit eine Verminderung der Rotationsschwelle sollten die Folgen sein.

1) W. E. Truce und R. F. Heine, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5311 (1957); W. E. Truce, D. E. Goldhamer und R. B. Kruse, ebenda **81**, 4931 (1959).

2) W. E. Truce und R. B. Kruse, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5372 (1959).

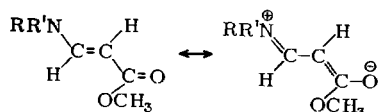
3) W. E. Truce, W. Bannister, B. Groten, H. Klein, R. B. Kruse, A. Levy und E. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3799 (1960).

4) R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966), vorstehend.

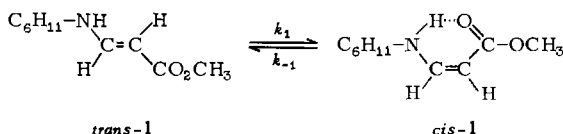
5) J. E. Dolfini, J. org. Chemistry **30**, 1298 (1965).

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

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



Die unterschiedlichen Koppelungskonstanten der *cis*- und *trans*-Vinylprotonen machen die strukturelle Festlegung von *cis*- und *trans*-Amino-acrylsäureestern besonders einfach⁴⁾. Der kristalline reine *trans*-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylester (**1**) strebt in Benzol bei Raumtemperatur einem Gleichgewicht zu, das 18% *trans*- und 82% *cis*-**1** enthält.



Die NMR-spektroskopisch ermittelte Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Isomerisierung wird umso kleiner, je sorgfältiger man Lösungsmittel und Geräte von Säurespuren befreit. Wir vermuten, daß selbst die Werte in 0.56 *m* Lösung

$$k_1(25^\circ) = 8 \cdot 10^{-6}/\text{sec} \text{ und } k_{-1}(25^\circ) = 1.7 \cdot 10^{-6}/\text{sec}$$

für die spontane Stereoisomerisierung noch zu hoch sind. In einer Benzollösung, die 0.55 *m* an *trans*-**1** und 0.49 *m* an Triäthylamin ist, erfolgt die Isomerisierung außerordentlich langsam; nach 4 Tagen haben sich weniger als 10% *cis*-**1** gebildet; dies entspricht

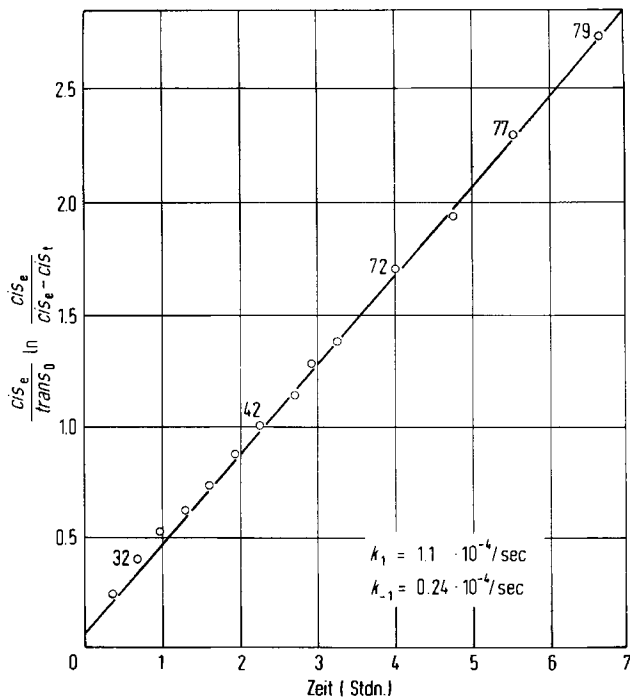
$$k_1(25^\circ) \leq 3 \cdot 10^{-7}/\text{sec.}$$

Die Prüfung lehrt, daß auch äquimol. Konzentrationen von Triäthylamin die Lage des *cis-trans*-Gleichgewichts von **1** nicht beeinflussen. Die Isomerisierung wird also nicht etwa durch Änderung der Gleichgewichtslage blockiert. Wir vermuten vielmehr, daß das Amin Säurespuren, z. B. Luftkohlenensäure, unschädlich macht.

Die Säure-Katalyse der Isomerisierung ist von ungewöhnlichem Ausmaß. In einer Benzollösung, die 0.55 *m* an *trans*-**1** und 0.0012 *m* an Essigsäure (also nur 0.2 Mol-%, bezogen auf **1**) ist, beträgt die Halbwertszeit der Isomerisierung *trans* \rightarrow *cis* nur noch 105 Min. ($k_2 \approx 0.1$ l/Mol·sec); in der Abbild. wird mit diesem Beispiel die Erfüllung der pseudoersten Ordnung illustriert. Eine bescheidene Menge Chloressigsäure stellt das Gleichgewicht *trans*-**1** \rightleftharpoons *cis*-**1** in Minutenfrist ein.

Tetrachlorkohlenstoff und Deuteriochloroform, obwohl für die NMR-Analyse besonders geeignet, sind schwer von Chlorwasserstoff freizuhalten. Nicht reproduzierbare Geschwindigkeitsdaten sind die Folge. Andererseits kann man damit rechnen, daß sich nach mehrtäg. Aufbewahren in diesen Lösungsmitteln die *cis-trans*-Gleichgewichte eingestellt haben.

Wengleich nur qualitativ, nicht kinetisch, untersucht, liegen die Verhältnisse bei der Stereoisomerisierung der Addukte von sek. Aminen an Methyl-propiolat sowie von prim. oder sek. Aminen an Acetylendicarbonsäure-dimethylester ähnlich. Die Spontan-Isomerisierung in Lösung bei 25° ist sehr langsam oder nicht nachweisbar. Säure stellt die Gleichgewichte rasch ein.



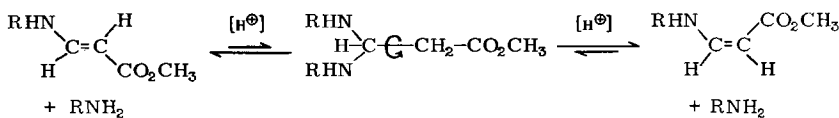
Kinetik der Gleichgewichtseinstellung des *trans*-3-Cyclohexylamino-acrylsäuremethylsters (1, 0.55 *m*) in Benzol bei 25° in Gegenwart von 0.00118 *m* Essigsäure. Prozentzahlen beziehen sich auf *cis*-1 (82% beim Gleichgewicht)

In vakuumdest. Amin-Addukten findet man gewöhnlich das *cis-trans*-Gleichgewicht erreicht. Wie weit auch hier eine Säurekatalyse beteiligt ist, bedarf noch der Untersuchung. Wir vermuten aber, daß es sich um eine thermische Isomerisierung im 100–150°-Bereich handelt. *Dabrowski* und Mitarb.⁸⁾ haben bei β -Aminovinylalkylketonen spontane *cis-trans*-Isomerisierungen bei 7–40° gemessen.

B. Mechanismus der Stereoisomerisierung

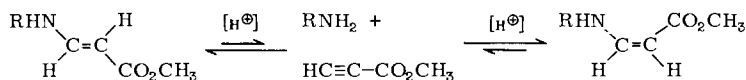
Für die *cis-trans*-Isomerisierung lassen sich drei Reaktionswege voraussehen, für das Addukt des prim.amins formuliert:

Addition — Eliminierung

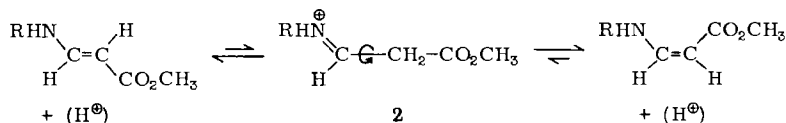


⁸⁾ *J. Dabrowski* und *J. Terpinski*, Bull. Acad. polon. Sci., Sér. Sci. chim. **9**, 779 (1961), C. A. **60**, 3996 (1964).

Eliminierung — Addition

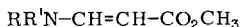


Intramolekulare Reaktion



Daß die Amin-Addukte unzersetzt vak.-destillierbar sind, spricht gegen den Weg mit primärer Eliminierung. Additions-Eliminierungs- und Eliminierungs-Additions-Mechanismus werden von folgendem Experiment widerlegt. Läßt man Cyclohexylamin und Piperidin um einen Unterschub an Propiolsäure-methylester konkurrieren, dann ist nur 3-Piperidino-acrylsäure-methylester (7) im IR- und NMR-Spektrum erkennbar. Bei einer Nachweisgrenze von 2% 1 bedeutet dies, daß die Anlagerung des Piperidins mindestens 50mal rascher ist als die des Cyclohexylamins. Selbst in Piperidin als Lösungsmittel tritt aber bei 3-Cyclohexylamino-acrylsäureester (1) kein Amin-Austausch ein. Daß ein solcher auch beim mehrtäg. Aufbewahren einer Lösung von 3-Piperidino-acrylsäureester (7) in Cyclohexylamin nicht nachweisbar ist, nimmt nicht wunder.

Damit ist der *intramolekulare* Charakter der *cis-trans*-Isomerisierung dargetan. Oben findet sich ein Mechanismus der Säure-Katalyse skizziert, bei dem die 2-Protonierung zu einem Immonium-Ion 2 mit rotationsfähiger CC-Einfachbindung führt. *Dabrowski* und *Terpinski*⁹⁾ postulierten aufgrund von H/D-Austauschversuchen eine Imin-Zwischenstufe bei der Stereoisomerisierung von β -Aminovinyl-alkylketonen. Eine solche kommt aber für die Addukte sek. Amine an Acetylen-carbonester nicht in Frage.



- 3: R = C₆H₅, R' = H 6: R = C₆H₅, R' = H
 4: R = (CH₃)₂CH, R' = H 7: R + R' = -[CH₂]₅-
 5: R = (CH₃)₃C, R' = H

Streng genommen erlauben die negativen Amin-Austauschversuche noch nicht, eine *säurekatalysierte* primäre Amin-Abspaltung aus 1 oder 7 auszuschließen. In Gegenwart des überschüssigen Fremdamins läßt sich naturgemäß eine wirkungsvolle Säure-Katalyse nicht erzielen. Auch beim *trans*-Anilino-acrylsäure-methylester (6) in Benzol beobachtet man mit wenig Chloressigsäure einen raschen Übergang in das *cis*-Isomere, das allein im Gleichgewicht nachweisbar ist⁴⁾. Die Isomerisierung kann nun hier *nicht* über Anilin + Propiolsäure-methylester erfolgen, da die Vereinigung dieser Komponenten sehr langsam ist und sich in der 0.5 m Lösung in Benzol (oder in

9) J. Dabrowski und J. Terpinski, Tetrahedron Letters [London] 1965, 1363.

CDCl_3) nach 24 Stdn. bei 25° noch nicht im NMR-Spektrum feststellen läßt. Dies stützt die Annahme einer intramolekularen Stereoisomerisierung über die Zwischenstufe 2.

C. Sterischer Ablauf der Amin-Additionen an Propiolsäure-methylester

Zum Studium des sterischen Additionsverlaufs sind insbesondere Beispiele geeignet, bei denen das kinetisch resultierende *cis-trans*-Verhältnis von dem thermodynamischen recht verschieden ist. Die Anlagerung primärer Amine an Methyl-propiolat erfüllt diese Forderung.

Vereinigt man gleiche Volumina der *m* Lösungen des *Cyclohexylamins* und des Propiolsäureesters in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Cyclohexan, dann weist das NMR-Spektrum in allen drei Fällen auf ein 75 : 25-Verhältnis von *trans*- und *cis*-1. Erst nach vielstündigem Aufbewahren wird eine Änderung des Verhältnisses zugunsten von *cis*-1 meßbar. Zugabe einer Spur Chloressigsäure stellt das thermodynamische Gleichgewicht ein, das in den genannten Solventien im Mittel bei *trans* : *cis* = 15 : 85 liegt.

Der bevorzugt gebildete, thermodynamisch weniger stabile *trans*-Cyclohexylaminoacrylsäure-methylester ist das Ergebnis einer *cis*-Addition des Amins an die CC-Dreifachbindung. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist das 75 : 25-Verhältnis der *cis*- und *trans*-Addition ein echtes kinetisches, das zwei Reaktionswegen entspricht. Die unwahrscheinliche Annahme, daß ein Zwischenprodukt der Amin-Anlagerung die *trans* \rightarrow *cis*-Umlagerung katalysiert, läßt sich leicht ausschließen. Während des mit mehreren NMR-Spektren belegten zeitlichen Ablaufs der Amin-Addition bleibt das Verhältnis der *trans*- und *cis*-Signale konstant.

Bemerkenswert ist, daß das *cis-trans*-Additionsverhältnis in den drei Lösungsmitteln innerhalb der 5–10% Meßgenauigkeit konstant ist, obwohl die Geschwindigkeit der Amin-Anlagerung in der Folge CCl_4 , Benzol, Cyclohexan etwas ansteigt.

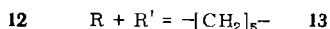
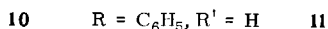
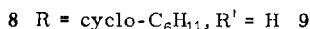
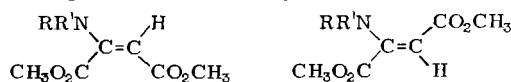
Auch *n*-Butylamin, Isopropylamin und *tert*-Butylamin — erwartungsgemäß addiert sich das letztere langsamer — liefern mit 70 : 30 praktisch das gleiche Verhältnis von *cis* : *trans*-Addition (Addukte 3–5). Eine Anlagerung des *Anilins* an Methyl-propiolat in 0.5 *m* Lösung in Benzol oder CDCl_3 bei 25° ist auch nach 24 Stdn. noch nicht nachweisbar.

Piperidin als sek. Amin zeigt den S. 2549 erwähnten Geschwindigkeitsvorsprung. Wenige Min. nach Herstellung der 0.5 *m* Lösung in Benzol zeigt das NMR-Spektrum kein Ausgangsmaterial mehr. Die Addukte *trans*- und *cis*-7 treten im 90 : 10-Verhältnis auf. Nach 24 Stdn. bei 25° , in Minutenfrist nach Zusatz von Chloressigsäure, ist der thermodynamische Reaktionsabschluß erzielt; nur *trans*-7 ist im Gleichgewicht nachweisbar⁴⁾.

D. Sterischer Ablauf der Amin-Additionen an Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Die Anlagerung des *Cyclohexylamins* an Acetylendicarbonsäureester (0.5 *m* in Benzol, 0– 25°) ist in den wenigen Minuten vom Mischen bis zur NMR-Aufnahme abgeschlossen; unter gleichen Bedingungen hatte die Addition dieses Amins an Propiolsäure-methylester in 37 Min. 75% Umsatz erreicht. Das Verhältnis von 70% 2-Cyclohexylamino-maleinsäure-dimethylester (8) und 30% des entsprechenden

Fumarsäureesters **9** bleibt über 19 Stdn. konstant. Auf Zusatz einer Spur Chloressigsäure verschwindet **8** zugunsten des thermodynamisch stabilen⁴⁾ Isomeren **9**.



Die Addition des *Anilins* in benzolischer 0.5 m Lösung erreicht nach 16 Min. etwa 50% Umsatz. Das 80:20-Verhältnis von **10**:**11** lehrt, daß wieder die zum Maleinsäureester-Abkömmling führende *cis*-Addition bevorzugt ist. 23 Stdn. später hat sich die Isomerisierung zum thermodynamisch stabilen⁴⁾ **11** weitgehend vollzogen.

IR-Spektren und Dipolmomente legten für das stabile *Piperidin*-Addukt die Struktur eines 2-Piperidino-maleinsäure-dimethylesters (**12**) nahe⁴⁾. Einen zweiten Satz von Signalen für das Vinylproton und die Estermethylgruppen, der untergeordnet im NMR-Spektrum der frischen benzolischen Addukt-Lösung beobachtet wird, schreiben wir dem Fumarsäureester-Abkömmling **13** zu. **12** und **13** treten etwa im 90:10-Verhältnis auf. Auf Säurezusatz hin verschwindet **13** sofort.

E. Diskussion

Aus Pyrazol und Acetylendicarbonsäure-dimethylester erhielten *Reimlinger* und *Moussebois*⁶⁾ den 2-[Pyrazolyl-(1)]-maleinsäure-dimethylester, der photosensibilisiert (anscheinend irreversibel) in ein *cis-trans*-Isomerengemisch überging. Die entsprechende Addition an Propiolsäureester lieferte 53% *trans*-3-[Pyrazolyl-(1)]-acrylsäure-methylester.

*Dolfini*⁵⁾ addierte Aziridin an Äthyl-propiolat sowie an Acetylendicarbonsäure-dimethylester. Je nach Lösungsmittel (Methanol oder Dimethylsulfoxid) erhielt er zu 70–85% *cis-trans*-Adduktgemische unterschiedlicher Zusammensetzung. Der amerikan. Autor hat die *destillierten* Addukte NMR-analysiert. Die von uns untersuchten Addukte sekundärer Amine isomerisierten sich bei der Destillation zur thermodynamisch stabilen Form. Möglicherweise ist es nur der geringeren Basizität des Aziridin-Restes zuzuschreiben, daß das labile *trans*-Addukt die Destillation überstand. Nach unseren vorstehenden Erfahrungen ist es nötig, die Primäraddukte unmittelbar nach der Herstellung zu analysieren.

Winterfeldt und *Preuss*⁷⁾ isolierten bei der Addition von Dimethylamin, Diäthylamin und Piperidin an Propiolsäure-methylester sowie an Acetylendicarbonsäure-dimethylester unabhängig vom Lösungsmittel reine substituierte *trans*-3-Amino-acrylsäureester sowie Maleinsäureester-Abkömmlinge; sie erschlossen daraus eine stereospezifische *cis*-Addition. Wir haben oben gezeigt, daß die Piperidin-Anlagerungen wie die anderen Amin-Additionen nicht stereospezifisch ablaufen. Da die *trans*-3-Dialkylamino-acrylester und die 2-Dialkylamino-maleinsäureester auch Resultate des thermodynamischen Reaktionsabschlusses sind, dürften diese Modelle für das Studium des sterischen Additionsverlaufs ungeeignet sein¹⁰⁾. In zwei weiteren Publikationen wurde *cis*-¹¹⁾ bzw. *trans*-Ablauf¹²⁾ der NH-Addition vermutet.

¹⁰⁾ Wir glauben, der soeben erschienenen Versuchsbeschreibung⁷⁾ entnehmen zu dürfen, daß *Winterfeldt* und *Preuss* die NMR-Spektren *destillierter* Addukte aufgenommen haben. Wie oben gezeigt, ist dann bereits das thermodynamische Gleichgewicht eingestellt. Die Diskrepanzen gegenüber unseren Resultaten mit *kinetischer* Produktbestimmung finden damit eine einfache Klärung.

¹¹⁾ E. R. H. Jones und M. C. Whiting, J. chem. Soc. [London] 1949, 1423.

¹²⁾ J. B. Hendrickson, R. Rees und J. F. Templeton, J. Amer. chem. Soc. **86**, 107 (1964).

Tab. 1. Sterischer Ablauf der Amin-Addition an Acetylen-carbonester, beide 0.5 m, bei 0–25°

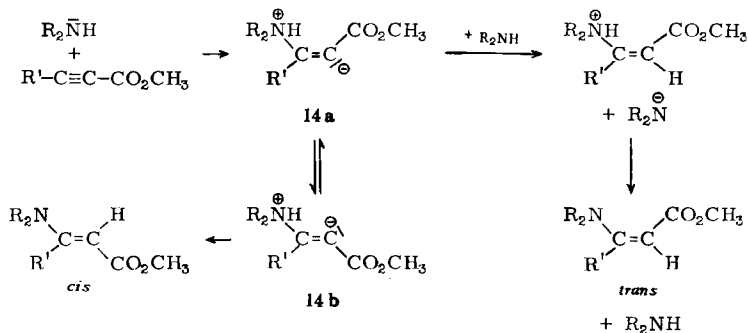
Amin	Solvens	Addition % <i>cis</i> : % <i>trans</i>	Gleichgewicht ⁴⁾ % <i>cis</i> : % <i>trans</i>
a) Propiolsäure-methylester			
n-Butylamin	C ₆ H ₆	70 : 30	20 : 80
Isopropylamin	CCl ₄	70 : 30	20 : 80
Cyclohexylamin	CCl ₄	75 : 25	14 : 86
Cyclohexylamin	C ₆ H ₆	75 : 25	12 : 88
Cyclohexylamin	C ₆ H ₁₂	70 : 30	
tert.-Butylamin	C ₆ H ₆	70 : 30	20 : 80
Piperidin	C ₆ H ₆	90 : 10	100
b) Acetylendicarbonsäure-dimethylester			
Cyclohexylamin	C ₆ H ₆	70 : 30	100
Cyclohexylamin *)	C ₆ H ₆	60 : 40	100
Cyclohexylamin **)	C ₆ H ₆	80 : 20	100
Anilin	C ₆ H ₆	80 : 20	100
Piperidin	C ₆ H ₆	90 : 10	100

*) Eintropfen des Esters in Cyclohexylamin (1 : 1) bei 15°.

**) Eintropfen des Cyclohexylamins in Ester (1 : 1) bei 15°.

In der Tab. 1 werden die kinetischen *cis/trans*-Verhältnisse der Amin-Addition den Gleichgewichtslagen gegenübergestellt; auch bei letzteren finden sich zum Vergleich die Bezeichnungen *cis* und *trans* auf den sterischen Additionssinn desamins bezogen. Mit 70–90% *cis*-Addition kann man zwar von Stereoselektivität, nicht aber von Stereospezifität¹³⁾ sprechen.

Eine ausführliche Erörterung der Mechanismen von *cis*- und *trans*-Addition wäre noch verfrüht. Zunächst gilt es, kinetisch die Reaktionsordnungen zu sichern. Eine zentrale Frage ist, ob *cis*- und *trans*-Anlagerung über eine gemeinsame Zwischenstufe erfolgen oder ob die Energieprofile von Beginn an getrennt sind. Man könnte an eine Vierzentren-*cis*-Addition denken, deren Übergangszustand dem der Hydroborierung



ähnlich wäre. Die Konkurrenz dieses Weges mit einer *trans*-Anlagerung über die zwitterionische Zwischenstufe 14a sollte eine starke Abhängigkeit des *cis-trans*-Verhältnisses von der Polarität des Lösungsmittels zur Folge haben.

¹³⁾ Zur Unterscheidung der Begriffe: E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, S. 436, McGraw-Hill, New York 1962.

Das größenordnungsmäßig gleiche Verhältnis von *cis*-: *trans*-Addition trotz großer Geschwindigkeitsunterschiede bei Amin-Variation spricht für eine gemeinsame Zwischenstufe – im vorstehenden Formelschema das Vinylcarbanion **14** – der beiden sterischen Wege; vermutlich führt die Mesomerie des α -Carbonylcarbanions zu einem Zwitterion mit *allenartigem* Kohlenstoffgerüst und damit zum Verschwinden des Unterschiedes zwischen **14a** und **14b**. Die *trans*-Addition würde danach eine zweite Molekel desamins beanspruchen. Tatsächlich gelangt man zu einem etwas höheren *trans*-Anteil, wenn man Acetylendicarbonester langsam in die Lösung eines Äquivalents Cyclohexylamin eintropft (Tab. 1); während der Umsetzung liegt jetzt ein Amin-Überschuß vor. Die umgekehrte Zutropfweise liefert einen höheren *cis*-Anteil (Tab. 1); allerdings sind die Effekte nicht groß. Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gebührt für die freundlich gewährte Hilfe Dank.

Beschreibung der Versuche

NMR-Analyse

Die Signale der Tab. 2 dienen der Verfolgung der *cis-trans*-Isomerisierung und der Ermittlung der primären *cis-trans*-Verhältnisse in den Addukten. Auf die Notwendigkeit, CCl₄ und CDCl₃ von Chlorwasserstoff zu befreien, sei hingewiesen. Benzol (thiophenfrei) wurde feindestilliert, über Natrium getrocknet und durch zweimaliges partielles Ausfrieren gereinigt. Alle NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 aufgenommen.

Tab. 2. NMR-Signale für die Analyse von *cis*- und *trans*-Amin-Addukten (τ -Skala, 60 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard)

Formel	Solvens	Vinylprotonen	OCH ₃ -Singulett
<i>cis</i> -1	CCl ₄	d 5.66, 3.44	6.46
<i>cis</i> -1	C ₆ H ₆	d 5.30	6.45
<i>trans</i> -1	CCl ₄	d 5.42, 2.67	6.46
<i>trans</i> -1	C ₆ H ₆	d 5.05	6.37
<i>cis</i> -3	C ₆ H ₆	d 5.32	6.43
<i>trans</i> -3	C ₆ H ₆	d 5.10	6.39
<i>cis</i> -4	CCl ₄	d 5.64, 3.44	6.45
<i>trans</i> -4	CCl ₄	d 5.43, 2.67	6.45
<i>cis</i> -5	C ₆ H ₆	d 5.35	6.46
<i>trans</i> -5	C ₆ H ₆	d 5.02	6.39
<i>cis</i> -7	C ₆ H ₆	d 5.62	6.47
<i>trans</i> -7	C ₆ H ₆	d 5.20	6.36
8	C ₆ H ₆	s 5.10	6.29, 6.48
9	C ₆ H ₆	s 4.61	6.51, 6.69
10	C ₆ H ₆	s 4.54	6.32
11	C ₆ H ₆	s 4.42	6.75
12	C ₆ H ₆	s 5.17	6.29, 6.51
13	C ₆ H ₆	s 4.52	6.65

cis-trans-Isomerisierungen

3-Cyclohexylamino-acrylsäure-methylester (1): Die kinetischen Versuche in CCl_4 erwiesen sich als nicht reproduzierbar, da es nicht gelang, dieses Lösungsmittel über längere Zeit säurefrei zu halten.

Für die *Kinetik in Benzol* wurden Gefäße und NMR-Röhrchen mit Chromschwefelsäure behandelt, mit dest. Wasser gewaschen und ausgekocht; nach 5 Min. Durchleiten von Dampf wurde über KOH im Exsiccator getrocknet. 103.2 mg kristallines *trans*-1 wurden in 1.0 ccm Benzol gelöst und in das NMR-Röhrchen eingebracht. Da die Signale von *trans*- und *cis*-1 nahe benachbart sind, wurde nicht integriert, sondern die Höhen dreier korrespondierender Signale (Tab. 2) wurden jeweils = 100% gesetzt; das Verhältnis der Höhen wurde als Isomerenverhältnis betrachtet. Die drei *trans*:*cis*-Werte, die sich aus den drei Signalen ergeben, pflegten innerhalb 2% übereinzustimmen. Die NMR-Messung wurde im 25°-Raum vorgenommen. Zwischen den Messungen befand sich das verschlossene Röhrchen im 25°-Thermostaten im Dunkeln.

Die Auswertung erfolgte nach dem Gesetz für Gleichgewichtsreaktionen erster Ordnung:

$$k_1 t = \frac{2.303 \cdot cis_e}{trans_0} \log \frac{cis_e}{cis_e - cis_t} ,$$

wobei sich die Indices 0, t und e auf die Konzentrationen zu Beginn, zur Zeit t und nach Erreichung des Gleichgewichts beziehen. Die obenerwähnte Messung wurde nach 23 Stdn., also kurz vor Erreichung einer Halbwertszeit, abgebrochen und ergab $k_1 = 8 \cdot 10^{-6}/\text{sec}$.

Die Messung unter *Essigsäure-Katalyse* (Abbild.) wurde bis zum Endwert verfolgt. Die Daten fügten sich über mehr als 5 Halbwertszeiten obigem Gesetz, wobei der Zufall eine Rolle spielen mag. Die Gerade führt nicht durch den Koordinaten-Schnittpunkt; offensichtlich enthielt das Ausgangsmaterial einige % *cis*-1.

Isomerisierungen in Gegenwart von Fremdamin: 200 mg *trans*-1 wurden in 5 ccm *Piperidin* gelöst und 22 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Abziehen des *Piperidins* i. Vak. ergab die Hochvak.-Destillation das 85:15-Gemisch⁴⁾ von *cis*- und *trans*-1. NMR- und IR-Spektrum ließen 7 als Austauschprodukt nicht erkennen. In einem analogen Versuch wurden 209 mg *trans*-7 nach 3täg. Aufbewahren in 5 ccm *Cyclohexylamin* durch Destillation unverändert zurücksolliert.

Konkurrenzversuch: In die wassergekühlte Lösung von je 81.5 mMol *Cyclohexylamin* und *Piperidin* in 150 ccm wasserfreiem Äther ließ man in 75 Min. 0.90 g (10.7 mMol) *Propiolsäure-methylester* in 30 ccm Äther einfließen. Nach 2.5 Stdn. bei 20° destillierte man bei 100–120° (Bad)/0.001 Torr 1.82 g (101%) *3-Piperidino-acrylsäure-methylester (trans-7)*. Kristallisation aus Petroläther gab 70% schmelzpunktreines *trans-7*⁴⁾. Der Mutterlaugenrückstand wurde erneut i. Hochvak. destilliert; im NMR-Spektrum waren die Signale von 1 nicht nachweisbar.

cis-trans-Verhältnisse der Amin-Addition

Cyclohexylamin und Methyl-propiolat: Unmittelbar nach dem Mischen von je 1.0 ccm m Lösungen der Komponenten in CCl_4 ließ das NMR-Spektrum die Signale von 1 eben erkennen. Nach 10 Min. betrug der Umsatz ca. 60% mit *trans*:*cis* = 75:25. Fehlergrenze 10%.

In *Benzol* erleichterte die Verschiedenheit der chem. Verschiebungen der OCH_3 -Gruppen die *cis-trans*-Analyse. Umsätze bei 25°: 37 Min. 75%, 110 Min. 95%; *trans*:*cis* = 70–75%; 30–25%.

In *Cyclohexan* (0.4 m) zeigte das NMR wenige Min. nach Mischen schon 30% Umsatz, nach 76 Min. 90%. % *trans*-1 im *cis-trans*-Gemisch: 70% nach 76 Min., 66% nach 4 Stdn., 60% nach 24 Stdn., 40% nach 4 Tagen.

n-Butylamin und Methyl-propiolat: Je 1.0 ccm eiskalter *m* Lösungen in Benzol wurden gemischt, dann ließ man die Temp. auf 25° steigen. Nach 5 Min. 70% Umsatz mit *trans*:*cis*-3 = 70:30; nach 19 Stdn. war das Verhältnis auf 50:50 abgesunken. Zusatz einer Spur Chloressigsäure verschob schlagartig zum Gleichgewichtsverhältnis 20:80.

Isopropylamin und Methyl-propiolat: 170 Min. nach Mischen gleicher Volumina 1.1 *m* Lösungen in CCl₄ bei 25° war Addition mit *trans*:*cis*-4 = 70:30 ± 10% abgeschlossen; nach 8 Stdn. 60:40.

tert-.Butylamin und Methyl-propiolat: 0.5 *m* in Benzol; nach 3 Stdn. bei 25° 50% Umsatz mit *trans*:*cis*-5 ≈ 65:35. 15 Stdn. später war das Verhältnis auf 1:1 gefallen.

Piperidin und Methyl-propiolat: Rasche NMR-Aufnahme nach Mischen von je 1.0 ccm *m* Lösung in Benzol bei 0° ließ kein Ausgangsmaterial mehr erkennen. Neben den Signalen von *trans*-7 traten die des *cis*-Isomeren zu ca. 10% auf. Das neue Dublett des 2-H bei 5.62 τ zeigt $J_{23} = 10$ Hz im Einklang mit *cis*-7 (*trans*-7 $J_{23} = 13$ Hz).

Cyclohexylamin und Acetylendicarbonsäure-dimethylester: Versuch 0.5 *m* in Benzol – Mischen bei 0°, dann 25° – wurde S. 2550 beschrieben. Ließ man *m* Ester in Benzol langsam bei 15° in 5% Überschuß Amin in Benzol einfließen, sank das Verhältnis 8:9 auf 60:40. Tropfte man umgekehrt Amin (5% Überschuß) in Benzol bei 15° oder bei 0° zum Ester, stieg das Verhältnis auf 80:20. Setzte man die Komponenten im 1:2-Verhältnis in Benzol um, fand man sogleich nach Mischen 8:9 ≈ 1:1. 5 Min. später lag nur noch das stabile 9 vor. Es bedarf der Untersuchung, ob eine Katalyse der Isomerisierung 8 → 9 durch Acetylendicarbonester vorliegt oder ob der Überschuß des letzteren lediglich das Amin restlos bindet und eingeschleppten Säurespuren die Katalyse ermöglicht.

[66/66]