

Robert Fuks und Heinz Günter Viehe*)

Heterosubstituierte Acetylene, XXV¹⁾

C₂-Kettenverlängerung von Aldehyden und Ketonen mit Inaminen: Die Synthese substituierter Acrylamide

Aus der Union Carbide European Research Associates, Brüssel

(Eingegangen am 23. Juni 1969)

Die Addition von Inaminen an Carbonylverbindungen, insbesondere Aldehyde und Ketone, führt zu Acrylamidderivaten, aus denen mit Lithiumaluminiumhydrid und durch Hydrierung Amine erhältlich sind. Die Stereochemie der Addition wurde untersucht: Aus Aldehyden entsteht kinetisch gesteuert und stereospezifisch das *cis*-Acrylamid.

Heterosubstituted Acetylenes, XXV¹⁾

Chain-Extension of Aldehydes and Ketones by two Carbon Atoms with Ynamines: Synthesis of Substituted Acrylamides

The addition of ynamines to carbonyl groups, especially of aldehydes and ketones, leads to derivatives of acrylamides by reduction of which with lithiumaluminiumhydride and hydrogenation amines are available. The stereochemistry of the condensation has been investigated: *cis*-acrylamides are stereospecifically obtained by a kinetically controlled reaction from aldehydes.

Als nucleophile Acetylene cycloaddieren Inamine an polare Mehrfachbindungen^{2–12a)}. In einer Kurzz Mitteilung beschrieben wir die glatte Addition an Aldehyde

*) Neue Adresse: Université Catholique de Louvain, Naamsestraat 96, B-3000 Leuven (Belgique).

¹⁾ XXIV. Mitteil.: R. Buyle und H. G. Viehe, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 3453.

²⁾ Übersicht bei H. G. Viehe, Angew. Chem. **79**, 744 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 767 (1967); H. G. Viehe, „Chemistry of Acetylenes“, Kapitel 12, Ed. Marcel Dekker, Publ., New York 1969.

³⁾ R. Fuks, R. Buijle und H. G. Viehe, Angew. Chem. **78**, 594 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 585 (1966).

⁴⁾ M. E. Kuehne und P. J. Sheeran, J. org. Chemistry **33**, 4406 (1968).

⁵⁾ H. G. Viehe, R. Fuks und M. Reinstein, Angew. Chem. **76**, 571 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 581 (1964).

⁶⁾ J. Ficini und C. Barbara, Bull. Soc. chim. France **1964**, 871; **1965**, 2787.

⁷⁾ M. Franck-Neumann, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 341.

⁸⁾ M. H. Rosen, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 647.

⁹⁾ W. E. Truce, R. H. Bavry und P. S. Bailey, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5651.

¹⁰⁾ H. G. Viehe, R. Buijle, R. Fuks, R. Merényi und J. F. M. Oth, Angew. Chem. **79**, 53 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 77 (1967).

¹¹⁾ M. Delaunois und L. Ghosez, Angew. Chem. **81**, 33 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 72 (1969).

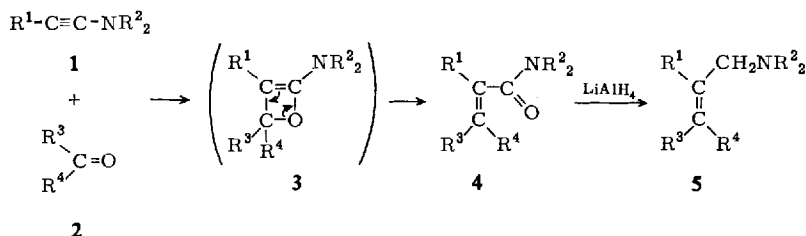
¹²⁾ J. Ficini und A. Krief, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 947; **1969**, 1427, 1431.

^{12a)} Für eine andere Synthesemöglichkeit von Acrylamiden aus Keten-*N,N*-acetalen, möglicherweise über intermediäre Oxetene (unveröffentlichte Ergebnisse, R. Fuks): D. H. R. Barton, G. Hewitt und P. G. Sammes, J. chem. Soc. [London] **C** **1969**, 16.

und Ketone zu Acrylamidderivaten³⁾ unter Katalyse mit 1–5 Mol-% Bortrifluorid-ätherat; andere Acetylene reagieren normalerweise langsamer¹³⁾. Ein Teil des Katalysators wird für die Bildung des salzartigen 1.3-disubstituierten 2-Dialkylamino-4-dialkylimonio-cyclobuten-fluoroborats^{10, 14)} verbraucht. Wie Tab. 1 zeigt, addieren außer den normalen Carbonylverbindungen auch Ameisensäure-äthylester und Dimethylformamid. Selbst der ungewöhnlich reaktionsträge Campher (*d,l*) liefert noch 35% Ausbeute. Obwohl diese Additionen bisher bei allen Inaminen erfolgreich waren, bevorzugten wir wegen der leichteren Isolierbarkeit seiner meist kristallinen Derivate das Dimethylamino-phenyl-acetylen^{2, 6, 15, 16)}, dessen Darstellung aus Halogenphenylacetylenen und Trimethylamin im Versuchsteil beschrieben wird¹⁷⁾.

Da Acrylamide mit Lithiumaluminiumhydrid zu Allylaminen reduzierbar sind¹⁸⁾, gestattet die beschriebene Reaktionsfolge, Carbonylverbindungen in um zwei Kohlenstoffatome verlängerte tert. Amine zu überführen (Tab. 1). Wenn man das Acrylamid zuerst katalytisch hydriert und dann mit LiAlH₄ reduziert, kann man auch zu den gesättigten Aminen gelangen.

Reaktionsschema 1:



Wie Tab. 1 zeigt, reagieren Ketone und aromatische Aldehyde leichter und in höheren Ausbeuten als aliphatische Aldehyde und als Dimethylformamid oder Äthylformiat. Bei der Addition von Carbonylverbindungen **2** mit ungleichen Substituenten R³ und R⁴ sind *cis-trans*-Isomere denkbar. Aus aromatischen Aldehyden und Dimethylamino-phenyl-acetylen (**1**, R¹ = C₆H₅, R² = CH₃) wird aber nur eine Verbindung erhalten (**4a** bis **4d**, Tab. 1).

Das gesamte Reaktionsgemisch **4a** zeigte im NMR-Spektrum nur ein Isomeres an. Da anscheinend noch keine systematische Untersuchung über die stereochemische Zuordnung von α,β -Diphenyl-acrylamiden^{19–21)} vorliegt, wurde die Geometrie der

13) H. Vieregge, H. M. Schmidt, J. Renema, H. J. T. Bos und J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **85**, 929 (1966); Photochemische Addition von Acetylenen an Carbonylgruppen: H. J. T. Bos und J. Boleij, ebenda **88**, 465 (1969).

14) J. Ficini und C. Barbara, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 6425.

15) L. I. Peterson und E. C. Britton, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5357.

16) L. Ghosez, B. Haveaux und H. G. Viehe, unveröffentl. Ergebnisse; B. Haveaux, Dissertat., Univ. Löwen 1969.

17) H. G. Viehe und M. Reinstein, Angew. Chem. **76**, 537 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 506 (1964).

18) A. Uffer und E. Schlittler, Helv. chim. Acta **31**, 1397 (1948).

19) D. Papa, E. Schwenk, F. Villani und E. Klingsberg, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3885 (1950).

20) F. J. Villani, J. Lang und D. Papa, J. Amer. chem. Soc. **76**, 87 (1954).

21) B. H. Alexander und W. F. Barthel, J. org. Chemistry **23**, 389 (1948).

Tab. 1. Darstellung von Acrylamiden 4 und Allylaminen 5 nach Reaktionsschema 1

| Inamine | Carbonylverbindungen | Reaktionsdauer | Acrylamide 4 Ausb. % | Schmp. (Sdp.) | Ausb. % | Allylamine 5 Sdp. | Schmp. Hydrochlorid |
|--|---------------------------------------|----------------|-------------------------|-----------------------------------|---------|---------------------------|---------------------|
| a $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | C_6H_5CHO | 30 Min. | 82 | 84 ^{a)} | 70 | $\sim 120^\circ/0.2$ Torr | 168 ^{c)} |
| b $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $p-CH_3O-C_6H_4CHO$ | 10 Min. | 70 | 95 ^{b)} | 65 | $\sim 160^\circ/0.5$ Torr | 125 ^{c)} |
| c $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $2,3-(CH_3O)_2C_6H_3CHO$ | 5 Min. | 80 | 119 ^{c)} | | | |
| d $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $2,4-(CH_3O)_2C_6H_3CHO$ | 5 Min. | 75 | 127 ^{d)} | | | |
| e $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $CH_3-[CH_2]_3-CHO$ | 46 Stdn. | 40 | (100—117 ^{e)} /0.2 Torr) | | | |
| f $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $(CH_3)_2NCHO$ | 24 Stdn. | 60 | 86 ^{e)} | | | |
| g $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | C_2H_5OCHO | 22 Stdn. | 41 | (110—122 ^{e)} /0.3 Torr) | | | |
| h $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | CH_3COCH_3 | 5 Min. | 83 | 57 ^{e)} | | | |
| i $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $2,4-(CH_3O)_2C_6H_3-[CH_2]_2-COCH_3$ | 5 Min. | 38 ^{e)} | 117 ^{f)} | | | |
| j $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | $C_6H_5COCH_3$ | 5 Min. | 84 | 107 ^{g)} | | | |
| k $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | Cyclopentanon | 5 Min. | 90 | 66 ^{e)} | 80 | $\sim 65^\circ/0.2$ Torr | 166 ^{e)} |
| l $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | Cyclohexanon | 5 Min. | 72 | 76 ^{e)} | 74 | $\sim 115^\circ/0.3$ Torr | 218 ^{e)} |
| m $C_6H_5-C=C-N(CH_3)_2$ | <i>d,l</i> -Campher | 24 Stdn. | 35 | 107 ^{e)} | | | |
| n $CH_3-C=C-N(C_2H_5)_2$ ^{b)} | C_6H_5CHO | 5 Min. | 85 | (105—110 ^{e)} /0.2 Torr) | | | |
| o $CH_3-C=C-N(C_2H_5)_2$ ^{b)} | $2,4-(CH_3O)_2C_6H_3CHO$ | 18 Stdn. | 54 | 50 ^{e)} | | | |
| p $(CH_3)_3C-C \equiv C-N(CH_3)_2$ ¹⁾ | C_6H_5CHO | 2 Stdn. | 85 | 71 ^{e)} | | | |

a) Schmp. des *trans*-Isomeren 86^{e)}.b) Schmp. des *trans*-Isomeren 100^{e)}.c) Das *trans*-Isomere kristallisierte nicht.d) Schmp. des *trans*-Isomeren 141^{e)}.e) Ausb. des Isomeren vom Schmp. 117^{e)}.f) Schmp. des anderen Isomeren 85^{e)}; Isomerenverhältnis im Rohprodukt ungefähr 1:1.g) Schmp. des anderen Isomeren 114^{e)}; Isomerenverhältnis im Rohprodukt ungefähr 83:17.

h) Lieferant: Fluka.

i) Sieh 1, c, 17).

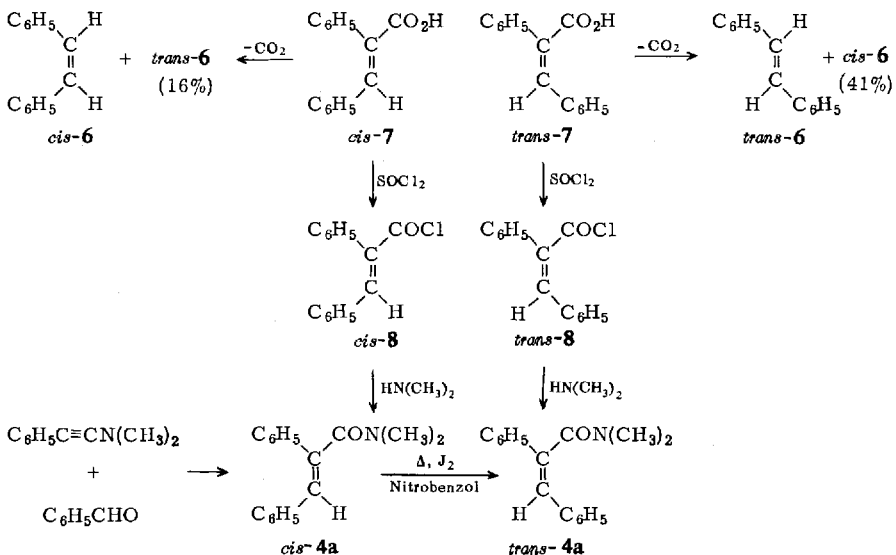
j) Schmp. des *trans*-Isomeren 30^{e)}; das Rohprodukt enthält weniger als 7% davon.

Isomeren **4a** durch stereoselektive Synthese bewiesen²²). In Analogie zu den Stilbenen nennen wir dasjenige Isomere *cis*, dessen R³ in **4** und **5** größer ist als R⁴.

Zur sterisch kontrollierten Synthese von *cis*- und *trans*- α,β -Diphenyl-*N,N*-dimethylacrylamid (**4a**) wurden die *cis*- und *trans*- α,β -Diphenyl-acrylsäuren **7** eingesetzt. Deren Konfiguration ließ sich durch Decarboxylierung zu den Stilbenen **6** nachweisen²³). *cis*-**7** lieferte 84% *cis*- neben *trans*-**6**, während interessanterweise aus *trans*-**7** nur 59% *trans*-Stilben neben dem *cis*-Isomeren entstanden. Aus den Säuren **7** wurden über die Säurechloride **8** die isomeren Säureamide *cis*- und *trans*-**4a** dargestellt. *cis*-**4a** war identisch mit dem Addukt aus Benzaldehyd und Inamin **1** (R¹ = C₆H₅, R² = CH₃). Außerdem ließ es sich mit Jod in kochendem Nitrobenzol in *trans*-**4a** überführen. Da sich ähnlich auch die Acrylamide **4b–d** der Tab. 1 isomerisieren lassen und dann die längerwellige UV-Absorption des *trans*-Isomeren zeigen, ist der Schluß erlaubt, daß bei der Aldehyd-Addition stereospezifisch die *cis*-Acrylamide gebildet wurden. Die thermischen Isomerisierungen zeigen außerdem, daß in diesen Fällen kinetisch gelenkt das *cis*-Isomere als thermodynamisch ungünstigeres Produkt entsteht.

Die geometrische Zuordnung der Reaktionsprodukte aus den Versuchen **4e–g** und **4n, o** wurde ohne Beweis als *cis* angenommen. Selbst im sterischen Extremfall des tert.-Butylinamins (**4p**) zeigte die NMR-Kontrolle eine Stereospezifität von mindestens 93%; der Vergleich mit dem thermischen Isomerisierungsprodukt weist auf die *cis*-Struktur hin.

Bei der Reaktion von Inaminen mit unsymmetrischen Ketonen fallen die in hoher Ausbeute erhaltenen Acrylamide als Isomerengemisch an, im Falle **4i** im Verhältnis 1:1 gegenüber **4j** mit 83:17. Obwohl die Isomerentrennung gelang, war eine Kon-



²²) R. Riemschneider und H. Kampfer, Chem. Ber. **90**, 518 (1959).

²³) O. H. Wheeler und H. N. Batlle de Pabon, J. org. Chemistry **30**, 1473 (1965).

figurationszuordnung nicht möglich (siehe Tab. 1 und 2). Aus den Cyclanonen entstehen dem NMR-Spektrum zufolge die erwarteten Acrylamide **4k–m** mit semicyclischer Doppelbindung (vgl. dazu l. c.¹³⁾ und ²⁴⁾).

Tab. 2. Physikalische Daten der Verbindungen aus Tab. 1

| Nr. | UV: λ_{\max} in m μ ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) (M = Methanol, H = Hexan) | | NMR: τ C—C—H (CDCl ₃) | | | |
|-----|--|--------------------------|--|--------------|--------------------|--------------|
| | <i>cis</i> | <i>trans</i> | <i>cis</i> | <i>trans</i> | | |
| 4a | 223 (20.5); 274 (11.9) | M | 222 (14.2); 291 (23.5) | M | 3.28 | 3.04 |
| 4b | 231 (18.5); 291 (15.2) | M | 221 (14.8); 305 (26.5) | M | 3.32 | 3.08 |
| 4c | 210 (30.2); 278 (11) | M | 221 ^{a)} (12.4); 300 (11.5) ^{b)} | M | 3.10 | 2.68 |
| 4d | 234 (18.5); 289 (10.6); 313 (11.5) | M | 234 (14.6); 293 (14.8); 322 (20.8) | M | 3.13 | 2.6 oder 2.7 |
| 4e | 233 (9.9) | H | — | — | 4.12 ^{c)} | — |
| 4f | 225 ^{a)} (8.9); 301 (18.6) | M | — | — | 3.84 | — |
| 4g | 215 ^{a)} (13.5); 263 (12.8) | H | — | — | 3.33 | — |
| 4h | | 230 (11) H | — | — | — | — |
| 4i | 224 ^{a)} (18.4); 274 ^{a)} (4.4) ^{e, i)} | M | 222 ^{a)} (18.6); 278 (3.5) ^{f, i)} | M | — | — |
| 4j | 221 (26.5); 261 (10.5) ^{g, i)} | M | 252 (13.9) ^{h, i)} | M | — | — |
| 4k | | 248 (13.4) H | — | — | — | — |
| 4l | | 234 (9.6) H | — | — | — | — |
| 4m | | 245 ^{a)} (10) M | — | — | — | — |
| 4n | 249 (13.9) | H | — | — | 3.49 ^{d)} | — |
| 4o | 208 (21.1); 258 (11.6); 296 (6) | H | — | — | 3.45 ^{d)} | — |
| 4p | 229 ^{a)} (7.9) | M | 252 (12.4); 292 (0.6) | M | 3.56 | 3.53 |
| 5a | 220 ^{a)} (18.2); 262 (11) | H | 203 (30.2); 269 (18.3) | H | 3.43 | 3.05 |
| 5b | 225 (14.2); 273 (13.1) | H | — | — | 3.47 | — |
| 5k | | 235 (8.5) H | — | — | — | — |
| 5l | | 228 (8.1) H | — | — | — | — |

^{a)} Schulter; ^{b)} begleitet von 14% des *cis*-Isomeren; ^{c)} Triplett; ^{d)} Quadruplett, $J = 1.5$ Hz; ^{e)} Schmp. 117°; ^{f)} Schmp. 85°; ^{g)} Schmp. 107°; ^{h)} Schmp. 114°; ⁱ⁾ Diese geometrische Konfigurationszuordnung ist willkürlich.

Reaktionsmechanismus

In Analogie zu Reaktionen anderer Acetylene mit Carbonylverbindungen, die in einigen Sonderfällen sogar isolierbare^{25, 26)} Oxetene lieferten, verläuft wahrscheinlich auch die Addition der Inamine an Carbonylverbindungen über eine Vierring-Zwischenstufe **3**. Die beobachtete Stereoselektivität der Acrylamidbildung könnte man über eine stereoselektive Valenzisomerisierung erklären, wie sie bei Cyclobutenen durch die *Woodward-Hoffmann-Regeln* beschrieben werden^{27, 28)}. Allerdings sind für Oxetene die Begriffe *con*- oder *disrotatorisch* nicht anwendbar. Wenn man aber das Prinzip der geringsten sterischen Wechselwirkung zwischen den Resten R³ oder R⁴ mit dem Oxetensauerstoff im Übergangszustand annimmt, dann sollte sich übereinstimmend mit unseren Ergebnissen der größte Substituent vom Ring entfernen. Ähnliche Beispiele sind bei der Valenzisomerisierung der Cyclobutenone gefunden worden²⁹⁾.

Diese Deutung macht verständlich, warum aus Aldehyden mit Inaminen kinetisch gelenkt ausschließlich die *cis*-Acrylamide entstehen. Demgegenüber findet man

²⁴⁾ L. B. Bos und J. F. Arens, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **82**, 158 (1963).

²⁵⁾ W. J. Middleton, *J. org. Chemistry* **30**, 1307 (1965).

²⁶⁾ G. Van Den Bosch, H. J. T. Bos und J. F. Arens, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **85**, 567 (1966).

²⁷⁾ R. Hoffmann und R. B. Woodward, *Accounts Chem. Res.* **1**, 17 (1968).

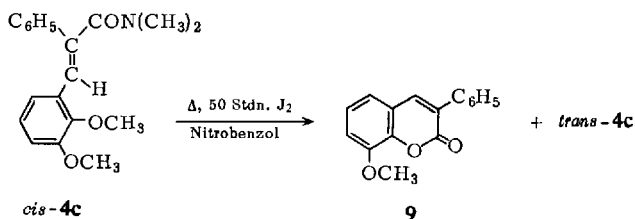
²⁸⁾ G. B. Gill, *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* **22**, 238 (1968).

²⁹⁾ J. E. Baldwin und M. C. McDaniel, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 1537 (1967); **90**, 1618 (1968)

zufolge Beispiel **4i** für unsymmetrische Ketone keine Stereoselektivität mehr, weil offenbar die Wechselwirkung der beiden α -C-Atome an der Carbonylgruppe mit dem Oxetensauerstoff vergleichbar groß ist.

Isomerisierungen

Während Stilbene^{30–32)} normalerweise mit Jod leicht, zuweilen sogar schon bei Raumtemperatur isomerisieren, benötigten die *cis*-Acrylamide dazu 8–50 Stunden in siedendem Nitrobenzol. Die *trans*-Isomeren ließen sich danach in Ausbeuten von 60–90% isolieren, obwohl in einigen Fällen Nebenreaktionen im Gaschromatogramm erkannt wurden. So entstand aus **4c** neben dem *trans*-Isomeren das Cumarinderivat **9**, dessen Schmp. mit dem in der Literatur angegebenen übereinstimmt³³⁾.



In allen Fällen waren die *trans*-Isomeren die Hauptprodukte der Isomerisierung. Im Falle **4a** zeigten die bei 150°, 175° und 210° von beiden Seiten eingestellten Gleichgewichte die viel größere Stabilität des *trans*-Isomeren; gleichzeitig ergaben sich daraus die in Tab. 3 angegebenen thermodynamischen Werte.

Das Allylamin **5a** ist in siedendem Nitrobenzol nicht stabil. Daher wurde es mit Diphenyldisulfid bei 360 m μ photoisomerisiert^{34,35)}. Der Vergleich der UV-Spektren (Tab. 2) zeigt³⁶⁾, daß das bei der Lithiumalanat-Reduktion entstandene Isomere **5a** die *cis*-Struktur hat.

Tab. 3. Gleichgewichtseinstellung bei 150°, 175° und 210° von *cis*- und *trans*- α,β -Diphenyl-*N,N*-dimethyl-acrylamid (**4a**) und thermodynamische Werte *)

| Temperatur: | 150° | 175° | 210° |
|---|-------|-------|---------------|
| % <i>cis</i> | 7.05 | 7.50 | 8.50 |
| $K = [\textit{cis}]/[\textit{trans}]$ | 0.076 | 0.081 | 0.093 |
| $\Delta G^0_{\textit{cis}} - \Delta G^0_{\textit{trans}} = \Delta(\Delta G^0)$ | 2.17 | 2.21 | 2.28 kcal/Mol |
| $\Delta(\Delta H^0) = \Delta H^0_{\textit{cis}} - \Delta H^0_{\textit{trans}} = 1.4 \pm 0.6$ kcal/Mol | | | |
| $\Delta(\Delta S^0) = \Delta S^0_{\textit{cis}} - \Delta S^0_{\textit{trans}} = -1.9 \pm 1.3$ e.u. (bei Berücksichtigung der experimentellen Fehlermöglichkeiten) | | | |

*) Wir danken Herrn Dr. J. M. Gilles für diese Berechnungen.

³⁰⁾ P. Ruggli und A. Staub, Helv. chim. Acta **20**, 37 (1937).

³¹⁾ G. Fischer, K. A. Muszkat und E. Fischer, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 1156.

³²⁾ W. J. Muizebelt und R. J. F. Nivard, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 913, 921.

³³⁾ T. de Kiewiet und H. Stephen, J. chem. Soc. [London] **B 1931**, 639.

³⁴⁾ J. Saltiel und G. S. Hammond, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2515 (1967).

³⁵⁾ C. Moussebois und J. Dale, J. chem. Soc. [London] **C 1966**, 260.

³⁶⁾ H. Suzuki, Bull. chem. Soc. Japan **33**, 296 (1960).

Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von *M. Hartemink*, *M. Reinstein* und *P. Valange*)

Für die Ausführung der Analysen danken wir Fräulein *Graf*, Herrn *Goes* und Herrn *Matthys*, für die Aufnahme der IR-Spektren Fräulein *Moons* und Fräulein *de Meeus*, für die NMR-Spektren Herrn *M. Lienart* und für die gaschromatographische Analyse den Herren Dr. *C. Moussebois* und *D. Houquet*. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Doppelstrahlgerät, Modell 21, gemessen. Die „Standardbedingungen“ für die Gaschromatographie waren: Apparat F & M, Modell 500, Inox-Stahl-Kolonnen Länge 90 cm, Innendurchmesser 5 mm, Träger Chromosorb W mit 30% W/W-Silicon (Verhältnis 1 : 1), Programm 11° pro Minute.

Dimethylamino-phenyl-acetylen (**1**, R¹ = C₆H₅; R² = CH₃)

a) Aus *Chlorphenylacetylen* und *Trimethylamin*³⁷⁾: 300 g *Chlorphenylacetylen* mit 12 Gew.-% *Phenylacetylen* (das bei der Reaktion nicht stört) und 435 g trockenes *Trimethylamin* werden in einem Edeldahlautoklaven 40 Stdn. auf genau 55° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das durch Salzbildung halb feste Reaktionsgemisch unter Feuchtigkeitsausschluß mehrfach mit Äther digeriert und jedesmal dekantiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden im Halbvakuum eingengt. Der Rückstand destilliert bei 0.2 Torr : 1. Fraktion bis 45°: 41 g fast reines *Phenylacetylen*; als 2. Fraktion mit Sdp._{0.2} 50–52°: 154 g (54%) *Dimethylamino-phenyl-acetylen*.

b) Aus *Bromphenylacetylen* und *Trimethylamin*: Analog aus 75 g *Bromphenylacetylen*³⁷⁾ und 130 g *Trimethylamin* in 56 Stdn. bei 55°; Ausb. 37 g (61%).

Acrylamid-Synthesen nach Reaktionsschema 1 sowie Tab. 1, 2 und 4

Allgemeine Methode: 10 mMol *Inamin 1* in 5 ccm Äther werden tropfenweise in 10 mMol der *Carbonylverbindung 2* und 2 Tropfen (~3–5 Mol-%) *Bortrifluorid-ätherat* in 5 ccm Äther gegeben. Anschließend erwärmt man, falls die Reaktion nicht exotherm ist. Bei längeren Reaktionszeiten werden nach etwa 50% Umsatz weitere Tropfen Katalysator zugefügt (Kontrolle der C≡C-Absorptionsbande der Inamine bei 4.5 μ, 2200/cm). Nach beendeter Reaktion wird der Äther abgezogen und der Rückstand im allgemeinen i. Hochvak. im Kugelrohr roh destilliert oder in den Fällen **4b**, **4c** und **4d** direkt kristallisiert. Die Kristallisation erfolgt bei **4b**, **4h**, **4j**, **4k**, **4m** und **4p** aus Petroläther, bei **4c**, **4d** und **4i** aus Aceton, bei **4b** aus Aceton/Petroläther und bei **4a** aus Benzol/Petroläther. **4m** wurde nach der Rohdestillation zur Reinigung in Hexan/Benzol (1 : 1) über Aluminiumoxid filtriert.

Besonderheiten: **4i** kristallisiert aus Aceton in zwei Fraktionen vom Schmp. 117° (Ausb. 38%). Die Mutterlaugen destillieren mit Sdp._{0.01} 160–170° im Kugelrohr, das Destillat kristallisiert aus Äther/Petroläther, Schmp. 85°.

4j kristallisiert aus Petroläther mit Schmp. 107°. Die Mutterlaugen liefern durch Chromatographie über Silicagel mit Cyclohexan/Äthylacetat (70 : 30) als erste Fraktion das Isomere vom Schmp. 114° (aus Petroläther).

Umlagerung der cis- in trans-Acrylamide (siehe Tab. 1, 2 und 4)

0.205 g *cis-α,β-Diphenyl-N,N-dimethyl-acrylamid* (**4a**) werden mit 2 ccm Nitrobenzol und einigen Körnchen Jod 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Vakuum wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: Sdp._{0.01} 100–150°, aus Äther/Petroläther 0.140 g (68%) *trans-4a*, Schmp. 86°; Misch-Schmp. mit der *cis*-Form gibt starke Schmp.-Erniedrigung.

³⁷⁾ *W. Chodkiewicz*, Ann. Chimie, 13^e serie, 1957, 819.

Entsprechend liefern 0.132 g *cis*- α -Phenyl- β -[*p*-methoxy-phenyl]-*N,N*-dimethyl-acrylamid (**4b**) 0.079 g des *trans*-Isomeren, Ausb. 60%, Schmp. 100° (aus Äthanol).

0.495 g *cis*- α -Phenyl- β -[2.3-dimethoxy-phenyl]-*N,N*-dimethyl-acrylamid (**4c**) werden nach 50 Stdn. Kochen in 10 ccm Nitrobenzol mit 2 Jodkristallen eingedampft und im Kugelrohr destilliert: Sdp._{0.01} 150–160°. 0.376 g destillieren und kristallisieren aus Äthanol. Die erste Fraktion (0.1 g) vom Schmp. 156°³³⁾ ist das 8-Methoxy-3-phenyl-cumarin (**9**):

NMR (CDCl₃): τ 6 [3H], 2.2–2.9 [9H].

UV (CH₃OH): λ_{\max} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) 311 (21.5); 251 (11.0).

IR (KBr): ν_{CO} 5.84 μ (1715/cm).

C₁₆H₁₂O₃ (252.3) Ber. C 76.18 H 4.80 Gef. C 76.30 H 5.04 Mol.-Gew. 245 (osmometr.)

Die Mutterlaugen zeigen im NMR-Spektrum ein Gemisch von 20% *cis*-**4c** und 80% *trans*-**4c**. Die Auftrennung erfolgt durch Chromatographie über Silicagel mit Äthylacetat/Cyclohexanol (1 : 1). Nach Spuren des Cumarins **9** wird *trans*-**4c** mit 14% *cis*-**4c** als Öl eluiert.

0.315 g *cis*- α -Phenyl- β -[2.4-dimethoxy-phenyl]-*N,N*-dimethyl-acrylamid (**4d**) liefern nach 24 Stdn. Kochen in Nitrobenzol mit zwei Jodkristallen 0.28 g *trans*-**4d** mit Schmp. 141° (aus Aceton/Petroläther), Ausb. 89%.

Das *cis*- α -*tert*-Butyl- β -phenyl-*N,N*-dimethyl-acrylamid (**4p**) zeigt im Gaschromatogramm nach 90 Stdn. Kochen in Nitrobenzol etwa 50% Isomerisierung. Nach Eindampfen und Chromatographie über Silicagel eluiert Äthylacetat/Cyclohexan (30 : 70) *trans*-**4p** als erste Fraktion, Schmp. \sim 30°.

*Thermische Gleichgewichte (Tab. 3), ausgehend von α,β -Diphenyl-*N,N*-dimethyl-acrylamid (cis- und trans-**4a**)*

Wie für *cis*-**4a** oben angegeben, wurde in Nitrobenzol mit Jodkatalyse bei 210° isomerisiert, aber außerdem auch bei 150° und 175°. Bedingungen der Gaschromatographie: Apparat F & M Chromatograph (FID); Edelstahlrohr: 4.75 m Länge, 1/4 Zoll Durchmesser. Füllung: 20% (W/W) Siliconkautschuk L 45. Programm Isotherm 270°; Heliumstrom: 35 ccm/Min. Das Gleichgewicht (Tab. 3) war erreicht von beiden Seiten bei 150° nach 165 Stdn., bei 175° nach 36 Stdn. und bei 210° nach 18 Stdn.

Darstellung der tert.-Allylamine 5 (siehe Reaktionsschema 1 sowie Tab. 1, 2 und 4)

Eine Lösung von 0.02 Mol des Acrylamides **4** in 100 ccm absol. Äther wird unter Stickstoffatmosphäre zu 0.04 Mol Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm absol. Äther gegeben und 2 Tage (**4b**, **k**, **l**) bzw. 1 Tag (**4a**) gekocht. Danach wird vorsichtig unter Kühlen mit Wasser zersetzt, mit Äther aufgearbeitet, in verd. Salzsäure eingeschüttelt, die wäbr. Phase alkalisch gestellt und wieder mit Äther extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung destilliert man im Kugelrohr. Die Spektren zeigen, daß während der Reduktion keine Isomerisierung der Doppelbindung stattfand.

cis-trans-Isomerisierung des Allylamins 5a: 1.5 g *cis*-**5a** (R¹ = R³ = C₆H₅, R² = CH₃, R⁴ = H) und 1.5 g Diphenyldisulfid in 500 ccm Cyclohexan werden mit einer „Wood“-Lampe (λ_{\max} = 360 m μ) in einem beschriebenen Glasapparat³⁸⁾ bestrahlt. Nach 24 Stdn. zeigt das Gaschromatogramm 50% Umlagerung. Um Phenanthren-Bildung³⁹⁾ und andere Nebenreaktionen zu vermeiden, wird die Reaktion abgebrochen und mit HCl extrahiert. Nach dem Neutralisieren wird die wäßrige Phase mit Hexan ausgezogen. Diese Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und im Kugelrohr destilliert, Sdp._{0.01}

³⁸⁾ S. D. Cohen, M. V. Mijovic, G. A. Newman und E. Pitts, Chem. and Ind. 1967, 1079.

³⁹⁾ H. Güsten und L. Klasine, Tetrahedron [London] **24**, 5499 (1968).

Tab. 4. Analysen der Verbindungen aus Tab. 1

| Nr. | Summenformel | Mol.-Gew. | | C | | H | | N | |
|-----------------|--|-----------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. |
| <i>cis-4a</i> | C ₁₇ H ₁₇ NO | 251.3 | 249 | 81.24 | 81.24 | 6.82 | 6.90 | 5.58 | 5.48 |
| <i>trans-4a</i> | C ₁₇ H ₁₇ NO | 251.3 | 272 | 81.24 | 81.34 | 6.82 | 6.82 | 5.58 | 5.53 |
| <i>cis-4b</i> | C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ | 281.3 | 277 | 76.84 | 76.78 | 6.81 | 6.92 | 4.98 | 4.91 |
| <i>trans-4b</i> | C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ | 281.3 | 302 | 76.84 | 76.69 | 6.81 | 6.77 | 4.98 | 4.91 |
| <i>cis-4c</i> | C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ | 311.4 | 308 | 73.29 | 73.25 | 6.80 | 6.87 | 4.50 | 4.30 |
| <i>trans-4c</i> | C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ | 311.4 | 313 | 73.29 | 73.01 | 6.80 | 7.07 | 4.50 | 4.56 |
| <i>cis-4d</i> | C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ | 311.4 | 306 | 73.29 | 73.26 | 6.80 | 6.91 | 4.50 | 4.53 |
| <i>trans-4d</i> | C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ | 311.4 | 311 | 73.29 | 73.65 | 6.80 | 6.78 | 4.50 | 4.39 |
| <i>cis-4e</i> | C ₁₅ H ₂₁ NO | 231.3 | 234 ^{a)} | 77.88 | — | 9.15 | — | 6.05 | — |
| 4f | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O | 218.3 | 214 | 71.58 | 71.17 | 8.31 | 8.21 | 12.83 | 13.16 |
| 4g | C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ | 219.3 | 217 ^{a)} | 71.20 | 70.10 | 7.82 | 7.85 | 6.39 | 5.81 |
| 4h | C ₁₃ H ₁₇ NO | 203.3 | 202 | 76.81 | 77.15 | 8.43 | 8.46 | 6.89 | 7.21 |
| <i>cis-4i</i> | C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ | 353.4 | 367 | 74.75 | 74.58 | 7.70 | 7.65 | 3.97 | 3.84 |
| <i>trans-4i</i> | C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ | 353.4 | 341 | 74.75 | 74.44 | 7.70 | 7.32 | 3.97 | 3.76 |
| <i>cis-4j</i> | C ₁₈ H ₁₉ NO | 265.3 | 267 | 81.47 | 81.91 | 7.22 | 7.31 | 5.28 | 5.30 |
| <i>trans-4j</i> | C ₁₈ H ₁₉ NO | 265.3 | 258 | 81.47 | 81.28 | 7.22 | 7.35 | 5.28 | 5.02 |
| 4k | C ₁₅ H ₁₉ NO | 229.3 | 224 | 78.56 | 78.51 | 8.35 | 8.47 | 6.11 | 6.24 |
| 4l | C ₁₆ H ₂₁ NO | 243.3 | 231 | 78.98 | 79.00 | 8.70 | 8.82 | 5.76 | 5.80 |
| 4m | C ₂₀ H ₂₇ NO | 297.4 | 306 | 80.76 | 80.20 | 9.15 | 9.18 | 4.72 | 4.65 |
| <i>cis-4n</i> | C ₁₄ H ₁₉ NO | 217.3 | 220 | 77.38 | 76.89 | 8.81 | 8.98 | 6.45 | 6.51 |
| <i>cis-4o</i> | C ₁₆ H ₂₃ NO ₃ | 277.3 | 280 | 69.28 | 69.15 | 8.36 | 8.45 | 5.05 | 4.67 |
| <i>cis-4p</i> | C ₁₅ H ₂₁ NO | 231.3 | 227 | 77.88 | 77.98 | 9.15 | 9.46 | 6.06 | 5.99 |
| <i>cis-5a</i> | C ₁₇ H ₁₉ N | 237.3 | 232 | 86.03 | 85.00 | 8.07 | 8.00 | 5.91 | 6.64 |
| <i>trans-5a</i> | C ₁₇ H ₁₉ N | 237.3 | 240 | 86.03 | 85.03 | 8.07 | 8.46 | 5.91 | 5.96 |
| <i>cis-5b</i> | C ₁₈ H ₂₁ NO | 267.4 | 260 | 80.86 | 80.30 | 7.92 | 7.94 | 5.24 | 5.25 |
| 5k | C ₁₅ H ₂₁ N | 215 | 207 | 83.66 | 83.23 | 9.83 | 9.97 | 6.51 | 5.80 |
| 5l | C ₁₆ H ₂₃ N | 229.3 | 226 | 83.78 | 83.00 | 10.11 | 10.19 | 6.11 | 5.72 |

^{a)} Instabil.

80–100°. Das Destillat (1 g) kristallisiert teilweise, Schmp. 113° (aus Hexan). Diese Fraktion entspricht vermutlich einem Dihydrophenanthren-Derivat, das nicht weiter untersucht wurde. — Die Mutterlaugen werden über Silicagel chromatographiert, mit 40% Isopropylalkohol/40% Äthylacetat/20% Hexan. Als erste Fraktion erscheint *trans-5a*. Schmp. des Hydrochlorids 202–204°.

Hydrierung des α,β-Diphenyl-N,N-dimethyl-acrylamids (4a): 208 mg *cis-4a* in 10 ccm absol. Äthanol werden bei Raumtemperatur unter Normaldruck über 70 mg (5proz. Palladium auf Aktivkohle) hydriert. Die abfiltrierte Lösung kristallisiert beim Eindampfen; aus Petroläther (60–80°) 164 mg (78%) reines *α,β-Diphenyl-N,N-dimethyl-propionamid*, Schmp. 85°⁴⁰⁾. Das UV-Spektrum zeigt nur Benzolabsorption durch ein Multiplett ($\epsilon_{260} \sim 208$) bei 269, 266, 260, 253 und 249 m μ . IR (KBr): 6.11 μ (1640/cm).

C₁₇H₁₉NO (253.3) Ber. C 80.60 H 7.56 N 5.53

Gef. C 80.69 H 7.99 N 5.37 Mol.-Gew. 242 (osmometr.)

⁴⁰⁾ *Aktiebolaget Pharmacia*, Brit. Pat. 796 839; C. A. **53**, 11213i (1959).