

87. Der Mechanismus der Addition von Nucleophilen an Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen¹⁾

von Markus Neuenschwander und Peter Bigler²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität, 3000 Bern 9, Erlachstrasse 9a

(30. I. 73)

Summary. The mechanism of the addition of nucleophiles to alkyne-derivatives **1** having both push- and pull-groups yielding *Michael*-adducts is investigated. The rate of the second-order-reaction increases a) with increasing nucleophilic character of the amine and alcohol respectively, b) with increasing electrophilic character of the alkyne-derivatives **1**, and c) with increasing solvent polarity. These results support as rate-determining step an attack of the nucleophile at C(3) of the alkyne-derivatives.

Einleitung. — Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen (**1**) reagieren mit aliphatischen Aminen und Alkoholen weitgehend im Sinne einer *Michael*-Addition [1]. Beim Umsatz schwach nucleophiler und/oder voluminöser Amine mit Dimethylamino-propinal (**1a**) und 4-Dimethylamino-but-3-in-2-on (**1b**) werden in unterschiedlichen Mengen auch 2-Amino-3-dimethylamino-acrylderivate gebildet, doch tritt diese Nebenreaktion bei Verwendung eines geeigneten Nucleophils (z.B. Aziridin) bzw. Alkinderivates (z.B. **1c**) kaum auf.

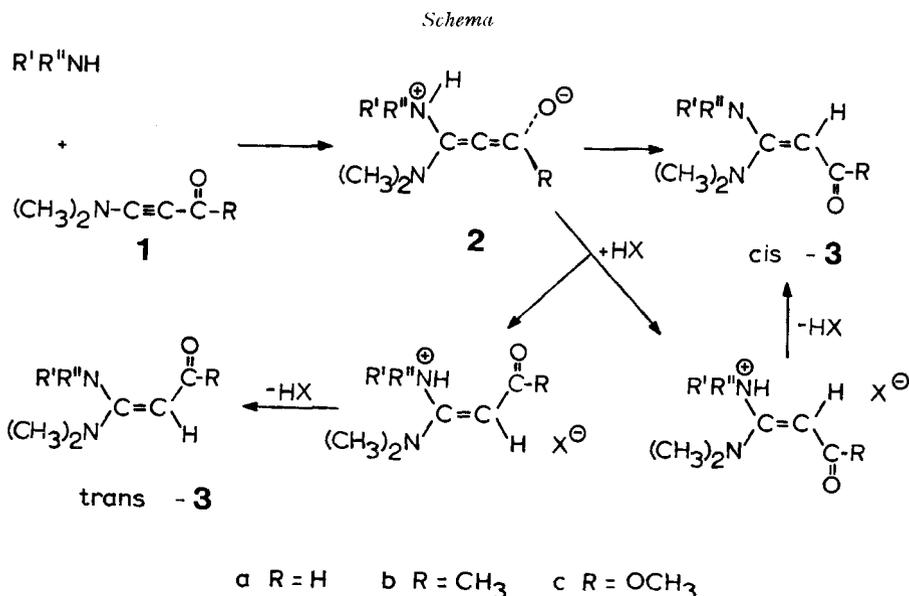
Die Konfiguration der entstehenden *Michael*-Addukte lässt sich prinzipiell NMR-spektroskopisch bestimmen. Trotzdem kann kein Einblick in den sterischen Verlauf der Amin-Addition gewonnen werden, weil die C=C-Bindungsordnung der Addukte bereits so klein ist, dass unter den Additionsbedingungen *cis/trans*-Äquilibrierungen eintreten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Festlegung des Mechanismus der Amin-Addition an Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen. — Im Rahmen von Untersuchungen an Enamin- β -carbonsäureestern [2] klärten *Huisgen et al.* den sterischen Verlauf der Addition von primären und sekundären Aminen an Propiolsäureester und Acetylendicarbonsäureester [3]. In Erweiterung älterer Deutungsversuche [4] insbesondere eines Vorschlags von *Dolfini* [5], entwickelte *Huisgen* ein Reaktionsschema [6], das durch kinetische Untersuchungen gestützt wurde [7] und am Beispiel der Alkinderivate **1** formuliert sei.

Danach führt im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Addition ein nucleophiler Angriff desamins an C(3) des Alkinderivates zur dipolaren Zwischenstufe **2**, aus welcher durch innermolekulare Protonenübertragung stereospezifisch das *cis*-Addukt³⁾ **3** gebildet wird, während bei externer Protonierung je nach Angriffsrichtung des Protonendonators sowohl *cis*- wie *trans*-Addukt **3** entstehen kann. In der Tat werden beim Umsatz von Aminen mit Acetylen-dicarbonsäureester und Propiolsäureester in polarem aprotischem Lösungsmittel und bei Amin-Unterschuss

¹⁾ 5. Mitteilung über substituierte Aminoacrylderivate. 4. Mitt. siehe [1].

²⁾ Lizentiatsarbeit, Bern (1972).

³⁾ Die Präfixe *cis* und *trans* beziehen sich auf die Additionsrichtung.



mit hoher Stereoselektivität die *cis*-Addukte gebildet, während in Gegenwart protischer Lösungsmittel oder bei grossem Amin-Überschuss unter den Bedingungen kinetischer Kontrolle *cis/trans*-Gemische anfallen.

Da die Addukte von Aminen an Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen (**1**) infolge der geringen C=C-Bindungsordnung und der damit verbundenen Isomerisierungstendenz keine Rückschlüsse auf den sterischen Verlauf der Addition erlauben [1], sind kinetische Untersuchungen von Interesse: Wenn der Mechanismus nach *Huisgen* [6] zutrifft, so wäre eine Kinetik zweiter Ordnung zu erwarten. Ferner müsste die Additions geschwindigkeit a) mit zunehmender Nucleophilie des Amins, b) mit zunehmendem elektrophilen Charakter von C(3) des Alkinderivates und c) mit steigender Polarität des Lösungsmittels grösser werden.

Konkurrenzversuche. – Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Nucleophil sowie vom Alkinderivat **1** kann durch Konkurrenzversuche geschätzt werden: Bietet man Dimethylamino-propionsäure-methylester (**1c**) einen grossen Überschuss eines Gemischs zweier Amine an, so kann man nach Analyse des NMR.-Spektrums des Reaktionsprodukts unter Annahme einer Reaktion zweiter Ordnung die in Tab. 1 wiedergegebenen relativen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten ermitteln: Die sekundären Amine Dimethylamin und Piperidin reagieren deutlich schneller als die primären Amine Methylamin und Isopropylamin, und diese wiederum schneller als Ammoniak. Die kleinere Reaktivität von Aziridin ist auf die im Vergleich zu andern sekundären Aminen geringere Nucleophilie zurückzuführen, während für die recht kleine Reaktionsgeschwindigkeit von Diäthylamin sterische Effekte⁴⁾ den Ausschlag geben könnten. – Analog verhalten sich Äthanol und

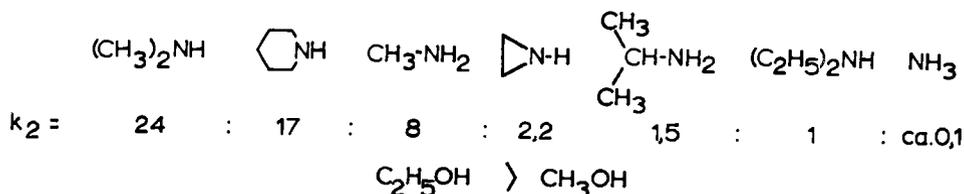
⁴⁾ In derselben Richtung weist der deutliche Abfall der Reaktionsgeschwindigkeit beim Übergang von Methylamin zu Isopropylamin.

Methanol, doch können infolge störender Signale im NMR.-Spektrum keine exakten Angaben gemacht werden.

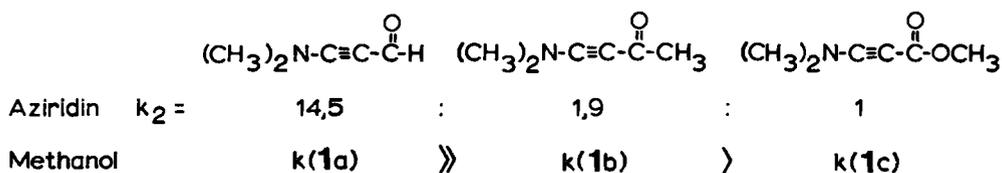
Andererseits kann man einem Amin bzw. Alkohol einen Überschuss eines Gemischs zweier Alkinderivate anbieten. Die ermittelte Reaktivitätsreihe (Tab. 1) zeigt

Tabelle 1. *Reaktivitätsreihe der Addition von Aminen und aliphatischen Alkoholen an die Alkin-derivate 1 (Tetrahydrofuran, 37°)*

1. Reaktivitätsreihe der Amine und Alkohole mit Dimethylamino-propionsäure-methylester (**1c**):



2. Reaktivitätsreihe der Alkinderivate **1** mit Aziridin und Methanol:



für Aziridin⁵⁾ und Methanol das erwartete Bild, indem die Reaktionsgeschwindigkeit der Addition von **1c** zu **1b** und **1a** deutlich ansteigt.

Reaktionsordnung. – Für die Untersuchung des kinetischen Verlaufs der Amin-Addition bietet sich die NMR.-Spektroskopie an: Vorversuche zeigen, dass die Geschwindigkeiten der Addition von Aziridin an Dimethylamino-propinal (**1a**) besonders günstig liegen. Aziridin ist deshalb vorzuziehen, weil die Umsetzung mit allen drei Alkinderivaten **1** ohne Nebenreaktion abläuft [1], weil meist nur ein stereoisomeres Produkt beobachtet wird⁶⁾, und weil sich das Amin durch ein vier Protonen entsprechendes Singulett auszeichnet, das sich sowohl vom Signal der Dimethylaminogruppe von Edukt und Produkt wie auch vom Aziridinsignal des Produkts genügend unterscheidet.

⁵⁾ Dieselbe Reaktivitätsreihe zeigt Isopropylamin, doch werden die Werte durch die als Parallelreaktion zweiter Ordnung ablaufende Addition desamins an C(2) des Alkinderivates überdeckt. Für das Verhältnis der Gesamtgeschwindigkeiten misst man (Tetrahydrofuran, 37°): $k_2' = 21 (\mathbf{1a}) : 1,7 (\mathbf{1b}) : 1 (\mathbf{1c})$.

⁶⁾ Man beachte, dass bei den Amin-Addukten an **1a** und **1b** *cis/trans*-Isomergemische deshalb spektrographisch nicht erfasst werden, weil bei 37° bereits eine genügend rasche Rotation um die C=C-Bindung eintritt.

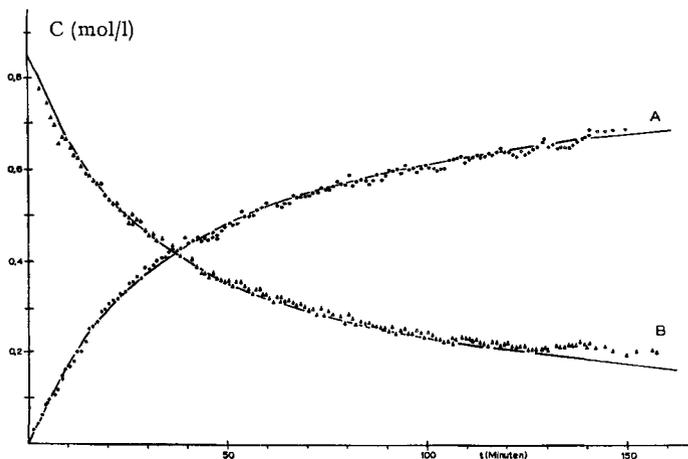


Fig. 1

Kinetik der Addition von Aziridin an Dimethylamino-propinal (**1a**)
(CD₃CN, 37°, 1:1-Verhältnis der Edukte).

Fig. 1. Zeitlicher Verlauf der Zunahme der Konzentration an gebundenem Aziridin (A) bzw. der Abnahme der Konzentration an freiem Aziridin (B)

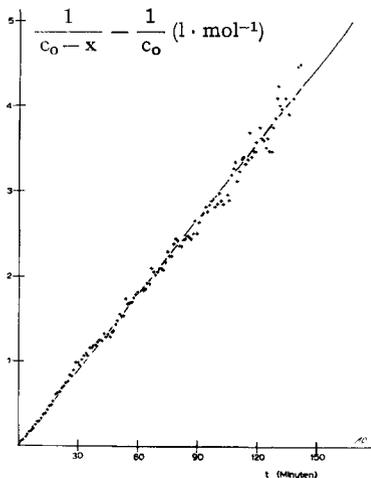


Fig. 2

Fig. 2. Bestimmung der Reaktionsordnung

Die Kinetik (Fig. 1) zeigt sowohl bei Messung der Abnahme des freien Aziridins wie der Zunahme an gebildetem Addukt, dass eine Reaktion 2. Ordnung vorliegt. Dieses Ergebnis wird in Fig. 2 deutlich: Man erhält beim Auftragen von $1/(c_0 - x) - 1/c_0$ gegen die Zeit innerhalb der NMR.-Streuung eine Gerade. Kontrollversuche zeigen, dass k auch bei Variation der Start-Konzentration nicht verändert wird.

Lösungsmittelabhängigkeit. – Bei Gültigkeit des Mechanismus nach *Huisgen* ist eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten mit der Polarität des Lösungsmittels zu erwarten, da der Übergangszustand des zur dipolaren Zwischenstufe **2** führenden geschwindigkeitsbestimmenden Schritts durch polare Lösungsmittel besser solvatisiert wird als das Edukt **1**. In Fig. 3 sind die gemessenen $\log k_2$ -Werte gegen die als Polaritätsmass dienenden E_T -Werte von *Dimroth & Reichardt* [8] aufgetragen. Für die Addition von Aziridin an Dimethylamino-propinal (**1a**) wird der erwartete Verlauf bestätigt: Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt mit Zunahme der Polarität des Lösungsmittels zu.

Sehr hohe k_2 -Werte findet man für Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid. Möglicherweise steht diese Abweichung mit der Tendenz dieser Lösungsmittel zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken im Zusammenhang, wodurch die Nucleophilie des Amins erhöht würde.

In unpolarem Lösungsmittel macht sich eine Fehlerquelle bemerkbar: Bei Zunahme der Startkonzentration der Edukte bleibt die Reaktion nach wie vor zweiter Ordnung, doch nimmt k_2 infolge der Zunahme der Polarität der Lösung zu (Fig. 4). – Aus messtechnischen Gründen (NMR.-Genauigkeit) wurden für die Addition von Aziridin an **1a** stets je 0,5M Lösungen gemessen, was naturgemäss nach sich zieht, dass die Steigung der Geraden in Fig. 3 zu klein ist. – Da die Addition von Aziridin

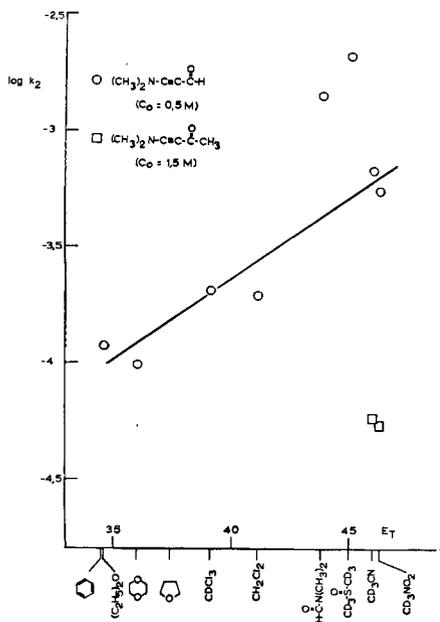


Fig. 3. Abhängigkeit der Additionskonstanten von Aziridin an **1a** von der Polarität des Lösungsmittels (37°)

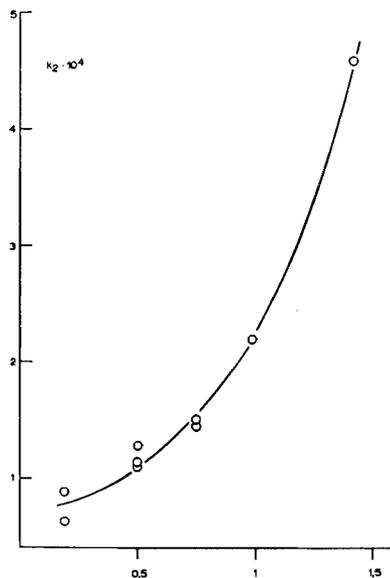
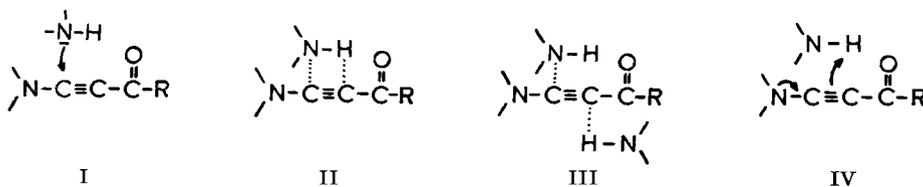


Fig. 4. Konzentrationsabhängigkeit der Additionskonstanten von Aziridin an **1a** in Benzol (37°, 1:1-Verhältnis der beiden Edukte)

an 4-Dimethylaminobut-3-in-2-on (**1b**) und Dimethylamino-propionsäure-methylester (**1c**) selbst in polaren Lösungsmitteln bereits sehr langsam verläuft (Fig. 3) müssen die Eduktkonzentrationen zur Erreichung genügend kleiner Halbwertszeiten auf 1,5 mol/l erhöht werden. Unter solchen Bedingungen werden die k₂-Werte in unpolaren Lösungsmitteln zu gross, da die Polarität der Lösung erheblich höher ist als die des eingesetzten Lösungsmittels⁷⁾. Dementsprechend müsste die Steigung der Geraden klein werden, was in der Tat der Fall ist.

Die vorliegenden Ergebnisse passen sehr schön in das von *Huisgen* [7] für die Addition von Aminen an Acetylen-dicarbon säureester und Propionsäureester entworfene Bild: Die bei der Addition von Aziridin in Acetonitril festgestellte Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von Acetylen-dicarbon säureester (log k₂ = 0,7 [7]⁸⁾) zu Propionsäureester (log k₂ = -1,6 [7]⁸⁾) und Dimethylamino-propionsäureester (log k₂ = -4,4) spiegelt die in dieser Reihe abnehmende Elektrophilie von C(3) des



7) Dagegen sind die k₂-Werte in Lösungsmitteln wie CD₃CN und CD₃NO₂ im Konzentrationsbereich c₀ = 0,5 bis 1,5 mol/l praktisch konstant.

8) Aus einer Figur von [7] abgelesene Werte.

Alkinderivates wieder, während Dimethylamino-propinal (**1a**) eine ähnliche Abhängigkeit von k_2 von der Polarität des Lösungsmittels zeigt wie die beiden von *Huisgen* [7] untersuchten Alkinderivate.

Diskussion. – Für die Addition von Aminen an Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen können verschiedene Mechanismen diskutiert werden, deren erster Schritt in den Formeln **I** bis **IV** angedeutet sei, und die von einem nucleophilen Angriff desamins an C(3) des Alkinderivates (**I**, vgl. Schema Seite 876) über eine Vierzentren-*cis*-Addition (**II**), eine Mehrzentren-*trans*-Addition (**III**) zu einem elektrophilen Angriff des Amin-Protons (**IV**)⁹ reichen.

Die Mehrzentren-*trans*-Addition (**III**) steht mit der ermittelten Reaktionsordnung im Widerspruch. – Ein primärer elektrophiler Angriff des Amin-Protons (**IV**) ist mit der festgestellten Reaktivitätsreihe der Nucleophile (Tab. 1) nur dann zu vereinbaren, wenn die nachfolgende Amin-Addition an C(3) des Alkinderivates geschwindigkeitsbestimmend ist. Dies würde eine Reaktion 3. Ordnung bedingen, die sich aber von **III** durch eine grössere Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Lösungsmittels unterscheiden sollte. – Eine nach dem Vierzentren-Mechanismus **II** ablaufende Reaktion würde dem festgestellten Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung gehorchen, sollte aber keine ausgeprägte Abhängigkeit von k_2 von der Polarität des Lösungsmittels zeigen.

Die festgestellte Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Nucleophilie desamins, dem elektrophilen Charakter von C(3) des Alkinderivates sowie der Polarität des Lösungsmittels spricht zusammen mit der ermittelten Reaktionsordnung und der guten Übereinstimmung mit den Untersuchungen an andern Alkinderivaten [7] dafür, dass die Addition von Nucleophilen an Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen nach dem von *Huisgen* für die Addition von Aminen an Acetylen-dicarbon säureester und Propiolsäureester vorgeschlagenen Mechanismus abläuft.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2 333 70) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Zur Messung der NMR.-Spektren diente ein *Varian* A-60 A Spektrometer. Alle verwendeten Reagenzien wurden durch Umkristallisation (**1c**), mehrfache Kugelrohrdestillation (**1a**, **1b**) bzw. Destillation (Amine, Alkohole) gereinigt und über Molekularsieb getrocknet (Amine, Alkohole). – Abkürzungen: Thf = Tetrahydrofuran, RV. = Rotationsverdampfer.

Reaktivitätsreihe der Amine und Alkohole (Tab. 1). Eine Mischung von je 12,5 mmol zweier Amine wird in 3 ml absol. Thf gelöst¹⁰ und bei Raumtemp. mit einer Lösung von 63,5 mg (0,5 mmol) Dimethylamino-propionsäure-methylester (**1c**) versetzt. Das verschlossene Gefäss wird nach dem Mischen bis zum vollständigen Umsatz (1–2 Tage für primäre und sekundäre Amine, 10 Tage für Alkohole und Ammoniak) im Thermostaten bei 37,0° gehalten. Man engt die Lösung am RV. ein, entfernt Lösungsmittelspurens 2mal mit wenig $CDCl_3$, löst in $CDCl_3$ und bestimmt das

⁹) Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in **IV** nur eine C-Protonierung eingezeichnet. Ausserdem kommen aber auch eine N- oder O-Protonierung in Frage. Für 3-Dimethylamino-propional konnte gezeigt werden [9], dass die O-Protonierung sowohl kinetisch wie thermodynamisch bevorzugt ist. – Der sterische Verlauf der Addition von Säuren an die Alkinderivate **1** ist jedoch mit der C-Protonierung von **1** in Übereinstimmung [10].

¹⁰) Gasförmige Amine werden als Lösungen in abs. Thf eingesetzt: NH_3 : 12,5 mmol in 25 ml; CH_3-NH_2 : 12,5 mmol in 6 ml; $(CH_3)_2NH$: 12,5 mmol in 5 ml abs. Thf.

Produktverhältnis im NMR.-Spektrum¹¹⁾. Geeignete Signale: Vinylprotonen im Bereich von 3,9 bis 4,8 ppm.

Reaktivitätsreihe der Alkinderivate 1 (Tab. 1). Ein Gemisch von je 1,5 mmol zweier Alkinderivate (**1a+1b**) bzw. (**1a+1c**) bzw. (**1b+1c**) wird bei Raumtemp. mit einer Lösung von 1,0 mmol Amin bzw. Alkohol in 0,6 ml Thf versetzt. Man hält bis zum vollständigen Verbrauch des Amins bzw. Alkohols im Thermostaten bei 37,0°. Aufarbeitung und Analyse des Reaktionsprodukts erfolgen nach vorstehender Vorschrift. Zur Berechnung von Parallelreaktionen 2. Ordnung vgl. z. B. [11].

Kinetische Messungen (Fig. 1 bis 4). Für kinetische NMR.-Messungen eignet sich infolge günstiger Halbwertszeiten und quantitativer Reaktion vor allem die Addition von Aziridin an Dimethylamino-propinal (**1a**). Aus messtechnischen Gründen (Integrations-Genauigkeit) wurden mindestens 0,5M Lösungen der Edukte eingesetzt. Bei der Messung der Addition von Aziridin an **1b** und **1c** sind zur Erreichung genügend hoher Reaktionsgeschwindigkeiten hohe Eduktkonzentrationen (mindestens 1,5M Lösungen) erforderlich. Der Reaktionsverlauf kann an der Abnahme der Konzentration des freien Aziridins – bei **1a** auch am Verschwinden des Signals des Aldehyd-Protons – verfolgt werden.

Beispiel: 31,3 mg (0,727 mmol) Aziridin werden im NMR.-Röhrchen eingewogen und mit 1584,1 mg Trideuterio-nitromethan versetzt. Man mischt und bestimmt im NMR.-Spektrum die Höhe des Integramms von Aziridin¹²⁾. Die Lösung wird bei Raumtemp. mit 70,7 mg (0,728 mmol) Dimethylamino-propinal (**1a**)¹³⁾ überschichtet, rasch gemischt und im NMR.-Spektrometer auf 37,0° erwärmt. Man misst in Intervallen von 1 Min. den zeitlichen Verlauf der Abnahme der Konzentration an freiem Aziridin.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Niederhauser, A. Frey & M. Neuenschwander, *Helv.* **56**, 944 (1973), dort weitere Zitate.
- [2] R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl & H. Huber, *Chem. Ber.* **99**, 2546 (1966).
- [3] K. Herbig, R. Huisgen & H. Huber, *Chem. Ber.* **99**, 2526 (1966).
- [4] W. E. Truce, H. G. Klein & R. B. Kruse, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4636 (1961); J. B. Hendrickson, R. Rees & J. F. Templeton, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 107 (1967).
- [5] J. E. Dolfini, *J. org. Chemistry* **30**, 1298 (1965).
- [6] R. Huisgen, B. Giese & H. Huber, *Tetrahedron Letters* 1967, 1883.
- [7] B. Giese & R. Huisgen, *Tetrahedron Letters* 1967, 1889.
- [8] C. Reichardt & K. Dimroth, *Fortschr. chem. Forschung* **11**, 1 (1968).
- [9] H. E. A. Kramer, *Liebigs Ann. Chem.* **696**, 15 (1966).
- [10] A. Niederhauser & M. Neuenschwander, *Helv.* im Druck.
- [11] R. Huisgen, in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl. Bd. III/1, S. 101.

¹¹⁾ Da Amin-Überschuss eingesetzt wird, muss geprüft werden, ob das Produktverhältnis durch Amin-Austausch verändert wird. Der Konkurrenzversuch darf beispielsweise nicht mit Methylamin/Aziridin durchgeführt werden, da Kontrollversuche mit 3-Aziridino-3-dimethylamino-acrolein zeigen, dass der Aziridin-Rest allmählich gegen Methylamin ausgetauscht wird.

¹²⁾ Da Versuche zeigen, dass Mischungseffekte vernachlässigt werden können, kann die Höhe des Integramms zur Zeit $t = 0$ nach Zugabe des Alkinderivates **1a** bei Kenntnis der Dichte von **1a** ($d_4^{20} = 0,990$) leicht ermittelt werden.

¹³⁾ Reines **1a** verfärbt sich bei Raumtemp. innerhalb weniger Minuten braun, ist jedoch in verdünnter abs. Lösung in Gegenwart von *t*-Amin über Stunden stabil. Am besten wird reines **1a** in 100 mg-Mengen in Ampullen bei -70° gehalten und kurz vor dem Gebrauch aufgetaut.