

## 158. «Push-Pull»-Acetylene für die Peptid-Synthese<sup>1)</sup>

von Ulrich Lienhard<sup>2)</sup>, Hans-Peter Fahrni<sup>3)</sup> und Markus Neuschwander<sup>4)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(28. III. 78)

---

### «Push-Pull» Acetylenes as Reagents for Peptide Synthesis

#### Summary

A series of 'push-pull' acetylenes **1** is easily available from the corresponding 'push-pull' olefins by a simple bromination-dehydrobromination sequence. The versatility of the acetylenes with regard to peptide synthesis is discussed.

---

**Einleitung.** – Alkinderivate mit «Push-Pull»-Gruppen **1** sind erstmals durch Bromierung und Dehydrobromierung aus den entsprechenden Olefinen in hohen Ausbeuten zugänglich geworden [4] [5]. Vereinzelt Verbindungen des Typs **1** wurden später auf andern Wegen hergestellt, die jedoch das ursprüngliche Verfahren im Hinblick auf dessen Anwendungsbreite und präparative Einfachheit nicht erreichten ([6–10]). In den letzten Jahren haben Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen ergeben, dass «Push-Pull»-Acetylene wertvolle Hilfsmittel zur Synthese von «Push-Pull»-Cyclobutadienen [11] [12], «Push-Pull»-Cyclooctatetraenen [12] [13], Polyolefinen [7] [14] und Heterocyclen [5] [7] [10] [15] darstellen.

Wir zeigten, dass sich Halogenwasserstoffsäuren und Carbonsäuren bereits bei tiefen Temperaturen sehr leicht mit den Acetylenen **1** umsetzen, wobei für R=H und R=Alkyl eine quantitative Umlagerung zu 3-X-Acrylamiden **4** eintritt (s. *Schema 1*) [5] [16].

Der erste Schritt der Addition besteht in einem elektrophilen Angriff der Säure am Alkin **1**. Der sterische Verlauf der Addition ist vom Rest R der Carbonylgruppe abhängig: Für R=H werden stereospezifisch, für R=Alkyl mit hoher Stereoselektivität die (Z)-Addukte **2** gebildet [17]. Markierungsexperimente [18] machen wahrscheinlich, dass die Umlagerung nach einem von Woodward *et al.* [19] für die Reaktion von Isoxazoliumsalzen mit Natriumacetat postulierten «Sechsring-Mechanismus» abläuft und erklären unabhängige Befunde von Steglich *et al.* [20]. Danach werden über den Sechsring-Zwischenzustand **3** mit hoher Stereoselektivität die (Z)-Acyloxyacrylamide **4** gebildet (*Schema 1*).

Bei der Umsetzung von «Push-Pull»-Acetylenen mit Carbonsäuren entstehen also mit hoher Stereoselektivität und in annähernd quantitativer Ausbeute reaktive

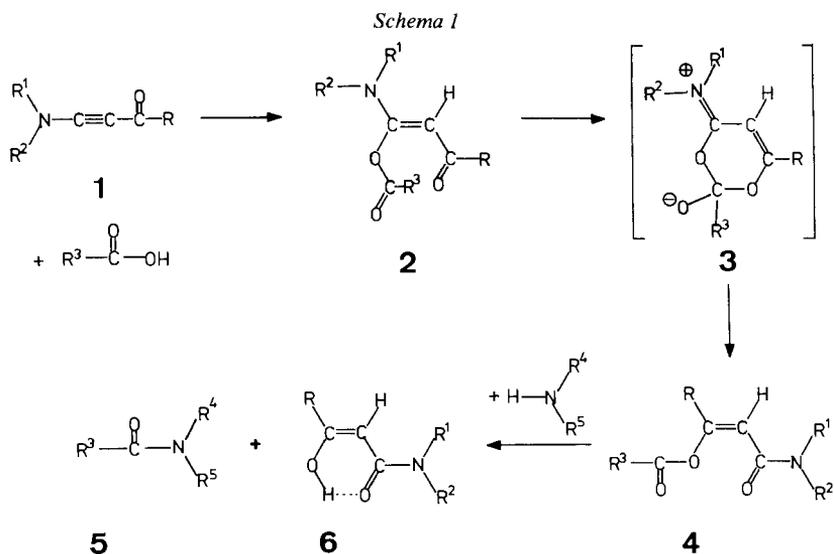
---

<sup>1)</sup> 12. Mitt. über substituierte Aminoacrylderivate. 11. Mitt.: [1].

<sup>2)</sup> Teil der Dissertation [2].

<sup>3)</sup> Teil der Dissertation [3].

<sup>4)</sup> Anfragen sind an diesen Autor zu richten.

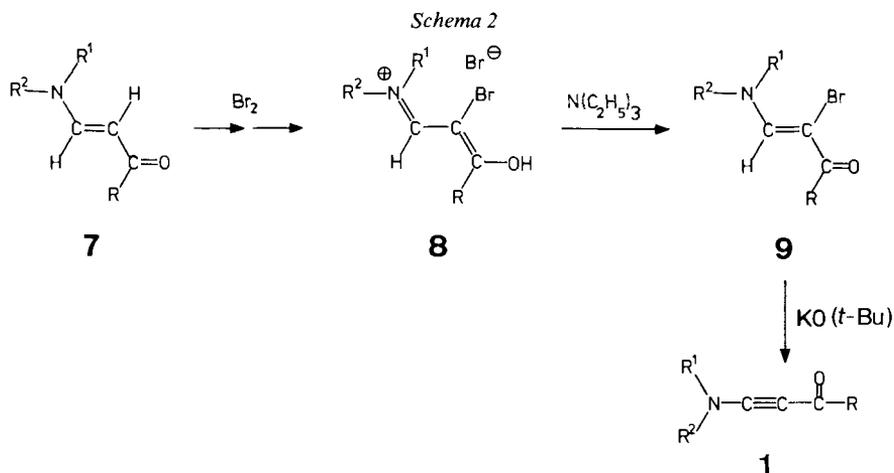


Enolester **4**, die mit Aminen unter schonenden Bedingungen zu Amidem **5** reagieren sollten. Die Reaktionsfolge  $1 \rightarrow 5$  könnte prinzipiell auch zur Peptidsynthese herangezogen werden, wobei das Alkin **1** als Kondensierungsreagens dienen würde. In der Tat sind Inamine (ohne Carbonylfunktion!) von *Viehe et al.* zur Synthese von Amidem, Anhydriden und Dipeptiden benützt worden [21]. Allerdings zeigte sich, dass bei der Peptidsynthese mit Inaminen erhebliche Racemisierung eintritt [22], die möglicherweise auf den basischen Charakter der Inamine zurückzuführen ist [23]. Die Reaktionsfolge  $2 \rightarrow 5$  spielt auch bei der Peptidsynthese nach *Woodward & Woodman* eine Rolle [24] [25]. Nachteilig ist hier die Tatsache, dass die Acrylderivate **2** und **4** sowie das Folgeprodukt **6** eine sekundäre Amino- bzw. eine *N*-substituierte Amidfunktion tragen, die zu Nebenreaktionen Anlass geben kann [26] [27]. Ausgehend von «Push-Pull»-Acetylenen **1** sollten sich die Nachteile der Peptidsynthesen nach *Viehe* und nach *Woodward* vermeiden lassen: Einmal können Alkine **1** mit tertiären Aminogruppen eingesetzt werden. Zum andern sollte die Reaktivität der «Push-Pull»-Acetylene **1** im Vergleich zu Inaminen abnehmen, dagegen die Selektivität der Reaktion zunehmen.

Wir berichten im folgenden über die Synthese einer Reihe von Alkinen **1** mit «Push-Pull»-Gruppen, deren Eignung als Peptidreagentien getestet werden sollte.

**Synthese von «Push-Pull»-Acetylenen 1.** - Nach dem von uns entwickelten Verfahren [4] [5] (*Schema 2*) wurden zusätzlich zu den bereits bekannten Verbindungen **1a**, **b**, **c**, **f** und **g** eine Reihe neuer «Push-Pull»-Acetylene hergestellt.

Bei der Bromierung der Olefine **7** entstehen nicht etwa Dibromide, sondern es fallen in nahezu quantitativer Reaktion salzartige «Hydrobromide» aus, deren Struktur **8** kürzlich durch  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR.-Spektroskopie bewiesen worden ist [1]. Die Umsetzung mit Triäthylamin führt zu den 2-Brom-3-dialkylamino-enonen der Konfiguration **9** [28]. Die Eliminierung von HBr aus dem rohen **9** mittels Kalium-*t*-butylat verläuft zwischen  $-20$  und  $+25^\circ$  problemlos.



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
<b>a</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>f</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>k</b>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>g</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>l</b>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>h</b>		CH <sub>3</sub>	<b>m</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>i</b>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>n</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>							

Am besten wird die Base sukzessive in fester Form zugegeben. Ferner kann eine Lösung der Base in Tetrahydrofuran/*t*-Butylalkohol verwendet werden. Dabei ist ein Überschuss von Kalium-*t*-butylat streng zu vermeiden, da sonst *Michael*-Addition des Alkohols an das Produkt **1** eintreten kann [29]. Es ist deshalb von Vorteil, die Reaktion abzubrechen, solange noch 2–4% nichtumgesetztes Brom-amino-enon **9** vorliegt (<sup>1</sup>H-NMR.-Kontrolle). Kugelrohrdestillation (**1d**, **1e**, **1i**) bzw. Umkristallisation (**1h**, **1k–1n**) ergibt reine «Push-Pull»-Acetylene **1** in Gesamtausbeuten über alle Stufen von 51–72% (*Tab.*).

**Spektroskopische Eigenschaften der «Push-Pull»-Acetylene 1.** – Die *UV.-Spektren* der Acetylene **1a–1g** sind durch eine intensive Bande im Bereich von 250–310 nm charakterisiert, die sich beim Übergang von R=H zu R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N zunehmend hypsochrom verschiebt. Bei den (Dialkylamino)äthynylaryl-ketonen **1h–1n** liegt die längstwellige intensive Bande in Acetonitril zwischen 315 und 356 nm, eine zweite intensive Bande zwischen 248 und 298 nm, wobei beide Absorptionen empfindlich auf die Variation des *p*-Substituenten am Aromaten ansprechen. In den *IR.-Spektren* erzeugt die polare Dreifach-Bindung eine sehr intensive Bande im recht engen Intervall von 2160–2180 cm<sup>-1</sup>. Im Vergleich dazu ist die Intensität der (C=O)-Strettschwingung deutlich kleiner. Diese Bande verschiebt sich beim Übergang von R = Alkyl zu R = Aryl wie erwartet um rund 20 cm<sup>-1</sup>

Tabelle. Daten der neuen «Push-Pull»-Acetylene 1

Verbindung	Ausbeute [%] <sup>a)</sup>	Smp. <sup>b)</sup> [°]	UV. $\lambda_{\max}^{(e)}$	IR. [cm <sup>-1</sup> ] $\bar{\nu}$ (C=O), $\bar{\nu}$ (C≡C)	<sup>1</sup> H-NMR. $\delta$ [ppm]	<sup>13</sup> C-NMR. $\delta$ [ppm] von C=O und C≡C
<b>1d</b>	71	-	282 <sup>c)</sup> (15000)	2170 vs <sup>d)</sup> 1641 s	3,15 (q, J = 7,3, 1H) <sup>e)</sup> 2,08 (s, 3 H) 1,27 (t, J = 7,3, 6 H)	
<b>1e</b>	59	18	277 <sup>c)</sup> (18480)	2167 vs <sup>d)</sup> 1639 m-s	3,5-3,15 (m, 4 H) <sup>e)</sup> 2,65-2,15 (m, 10 H) darin 2,30 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H)	182,0 <sup>e)</sup> 105,5 74,6
<b>1h</b>	60	74,5	315 <sup>f)</sup> (15000) 248 (10500)	2178 s <sup>g)</sup> 1625 m 1619 m <sup>h)</sup>	8,2-7,85 (m, 2 H) <sup>e)</sup> 7,6-7,3 (m, 3 H) 3,00 (s, 6 H)	175,9 <sup>e)</sup> 110,9 73,7
<b>1i</b>	72	32	319 <sup>f)</sup> (15750) 248 (10590)	2170 s <sup>g)</sup> 1625 m 1617 m <sup>h)</sup>	8,15-7,8 (m, 2 H) <sup>e)</sup> 7,6-7,2 (m, 3 H) 3,17 (q, J = 7, 4 H) 1,30 (t, J = 7, 6 H)	
<b>1k</b>	51	170	346 <sup>f)</sup> (11700) 266 (18700)	2160 s <sup>c)</sup> 1618 m	8,5-8,0 (m, 4 H) <sup>e)</sup> 3,13 (s, 6 H)	
<b>1l</b>	62	97	320 <sup>f)</sup> (16750) 257 (14280)	2178 s <sup>g)</sup> 1625 m	8,1-7,8 (m, 2 H) <sup>e)</sup> 7,55-7,25 (m, 2 H) 3,04 (s, 6 H)	174,4 <sup>e)</sup> 111,3 73,7
<b>1m</b>	61	82	320 <sup>f)</sup> (17720) 257 (13350)	2170 s <sup>g)</sup> 1619 m	8,0-7,75 (m, 2 H) <sup>e)</sup> 7,45-7,25 (m, 2 H) 3,5-3,2 (m, 4 H) 2,6-2,3 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H)	174,7 <sup>e)</sup> 108,1 74,0
<b>1n</b>	51	106	356 <sup>f)</sup> (39020) 298 (11940)	2180 s <sup>g)</sup> 1690 m-s	7,85-7,7 (m, 2 H) <sup>e)</sup> 6,65-6,45 (m, 2 H) 3,45-3,2 (m, 4 H) 2,97 (s, 6 H) 2,55-2,35 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H)	175,4 <sup>e)</sup> 104,7 72,0

<sup>a)</sup> Ausbeuten bezogen auf eingesetztes «Push-Pull»-Olefin 7. <sup>b)</sup> Smp. sind nicht korrigiert. Smp. innerhalb eines Grades vom angegebenen Wert an aufwärts. <sup>c)</sup> In CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>d)</sup> In CCl<sub>4</sub>/CS<sub>2</sub>. <sup>e)</sup> In CDCl<sub>3</sub> (NMR.) bzw. CHCl<sub>3</sub> (IR.). <sup>f)</sup> In CH<sub>3</sub>CN. <sup>g)</sup> In CCl<sub>4</sub>. <sup>h)</sup> Dublett, da eine Streckschwingung des Aromaten in diesem Gebiet liegt.

nach kleineren Wellenzahlen. Die  $^1\text{H-NMR.}$ -Spektren sind zum Nachweis von «Push-Pull»-Acetylenen wenig geeignet, da das zentrale Dreifach-Bindungssystem keine Protonen trägt.

Die unterschiedliche Ladungsdichteverteilung der Dreifachbindung äussert sich vor allem in den  $^{13}\text{C-NMR.}$ -Spektren: Im Vergleich zu Dialkyl-acetylenen ähnlicher Geometrie absorbiert das die Dialkylaminogruppe tragende C-Atom bei sehr hoher Frequenz (ca. 105–111 ppm), dagegen das die Carbonylfunktion tragende C-Atom bei relativ kleiner Frequenz (ca. 72–75 ppm). Obwohl die Unterschiede in der chemischen Verschiebung der Acetylen-C-Atome mit rund 35 ppm erheblich kleiner sind als entsprechende Unterschiede der Äthylen-C-Atome von 3-Dialkylaminoenonen **7** ähnlicher Struktur (ca. 60–70 ppm) [1] [30], dürfte die  $^{13}\text{C-NMR.}$ -Spektroskopie die ideale Methode zum qualitativen Nachweis von «Push-Pull»-Systemen des Typs **1**, **7** und **9** sein<sup>5</sup>).

**Eignung der «Push-Pull»-Acetylene **1** für die Peptidsynthese.** – Im Hinblick auf ihre Eignung als Reagentien für die Peptidsynthese sollten die Alkine **1** folgende Eigenschaften aufweisen: a) Eine einfache Synthese und Reinigung sowie eine genügende thermische Stabilität der Alkine **1** ist erwünscht; b) Die Umsetzung mit Carbonsäuren sollte in quantitativer Ausbeute zu den Enolestern **4** führen (vgl. *Schema 1*); c) Die Enolester **4** sollten möglichst selektiv nur mit der *Aminofunktion* von Aminosäuren reagieren, die weitere reaktive Gruppen tragen; d) Eine hohe Basizität der Enolester **4**, der «Wasseraddukte» **6** oder der Alkine **1** ist wegen der Racemisierungstendenz der Peptide unerwünscht; e) Die bei der Reaktion der Aminosäuren mit den Enolestern gebildeten «Wasseraddukte» **6** sollten leicht von den Amidien bzw. Peptiden abtrennbar sein.

Von den bereits früher bereiteten Verbindungen **1a**, **b**, **c**, **f** und **g** [4] [5] kommt Dimethylamino-propinal (**1a**) aus Stabilitätsgründen als Peptidreagens nicht in Frage: Die Verbindung polymerisiert sich bei Raumtemperatur oft nach wenigen Minuten unter starker Wärmeentwicklung. *N*-Methylanilino-propinal (**1b**) ist thermisch wohl stabiler als **1a**, scheidet aber aus, da die Reinigung sehr schwierig ist. Dimethylaminopropiolsäure-methylester (**1f**) und 3-Dimethylamino-*N,N*-dimethylpropiolamid (**1g**) addieren wohl Carbonsäuren [16], doch tritt die Umlagerung **2** → **4** nicht mehr ein; ferner ist **1g** synthetisch nur sehr schwer zugänglich. 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (**1c**) würde wesentliche Voraussetzungen erfüllen, doch lässt auch hier die thermische Stabilität zu wünschen übrig: Die Verbindung kann wohl bei –70° während Monaten aufbewahrt und bei Raumtemperatur umgefüllt werden. Während 5proz. Lösungen bei 20° tagelang stabil sind, polymerisiert sich jedoch reines **1b** bei 20° innerhalb von 24 Stunden. Ersetzt man die *N*-Methylgruppen in **1c** durch *N*-Äthylgruppen (→ **1d**), so nimmt die thermische Stabilität deutlich zu, ist aber noch nicht völlig befriedigend.

Beim Ersatz des Alkylrests R in **1** durch aromatische Substituenten werden dagegen «Push-Pull»-Acetylene mit sehr günstigen Eigenschaften erhalten: Die Verbindungen **1h–1n** sind kristallin und lassen sich leicht reinigen, sie sind ferner bei

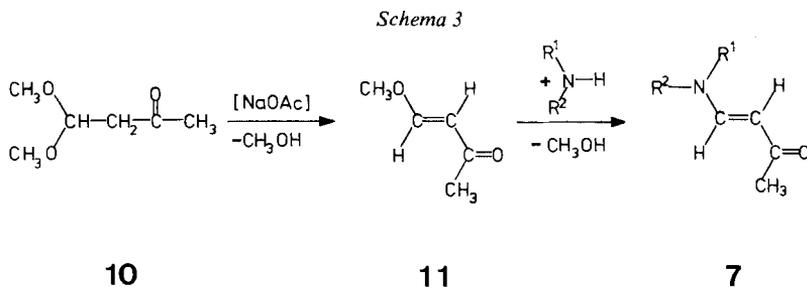
<sup>5</sup>) Die  $^1\text{H-}$  und  $^{13}\text{C-NMR.}$ -Spektren der Verbindungen **1**, **7** und **9** sollen an anderer Stelle ausführlich diskutiert werden.

Raumtemperatur während Stunden stabil<sup>6)</sup> und können bei  $-20^\circ$  unbeschränkte Zeit aufbewahrt werden. Ausserdem lässt sich die Reaktivität der Enolester **4** durch Variation des *p*-Aryl-Substituenten beeinflussen (vgl. *Schema 1*).

Nach der Umsetzung von **4** mit dem Amin oder der Aminosäure kann die Abtrennung des «Wasserdukts» **6** vom Amid bzw. vom Peptid Schwierigkeiten bereiten. Aus diesem Grund wurde die Dialkylaminogruppe in **1** durch einen *N*-Methyl-piperazinring ersetzt. Auf diese Weise lässt sich **6** im Falle von **1e**, **1m** und **1n** durch einfaches Ausschütteln mit verdünnter Säure wirksam und rationell entfernen.

Wir betrachten 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on (**1m**) als das am besten geeignete Peptidreagens: **1m** erfüllt alle Bedingungen a) bis e), wobei der entsprechende Enolester **4m** mit Aminen leicht und selektiv reagiert [31].

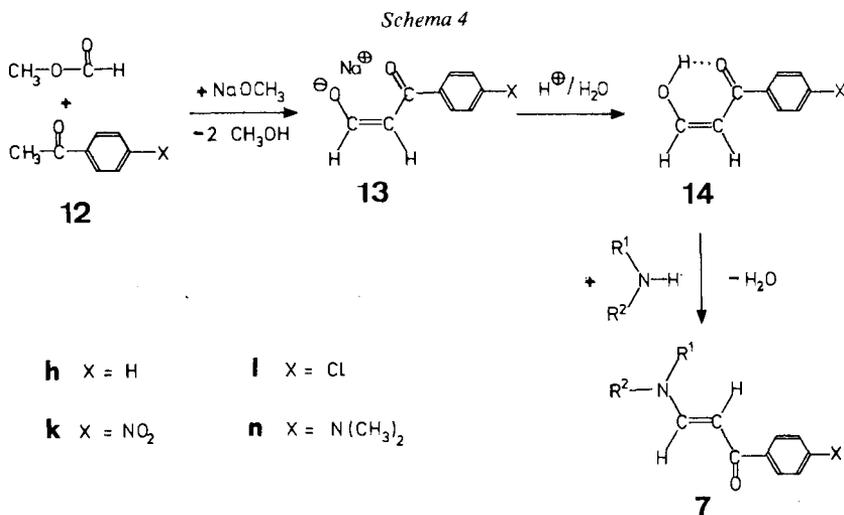
**Synthese der «Push-Pull»-Olefine 7.** - Die (2-Dialkylaminovinyl)-methylketone **7c**, **7d** und **7e** sind nach *Benary* [32] aus 3-Oxo-butyraldehyd-dimethylacetal **10** in sehr guten Ausbeuten (80-90%) zugänglich. Beim Erhitzen von **10** mit katalytischer Menge Natriumacetat kann sukzessive Methanol abdestilliert werden. Das gebildete 4-Methoxy-3-buten-2-on (**11**) reagiert mit Dialkylaminen annähernd quantitativ zum 4-Dialkylamino-butenon **7** (*Schema 3*).



Bei der Synthese der (2-Dialkylaminovinyl)-arylketone **7h-7n** erwies es sich als zweckmässig, die Stufe der (2-Methoxyvinyl)-arylketone zu umgehen. Durch Abänderung einer Vorschrift von *Pasteur et al.* [33] wurde ein brauchbarer Syntheseweg gefunden<sup>7)</sup> (*Schema 4*, für  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  s. *Schema 2*): Das Acetophenon-Derivat **12** wird durch Formylierung in guten Ausbeuten ins isolierbare Natrium-enolat **13** übergeführt. Dadurch wird die Ausfällung des Enolats als Kupfer-Komplex [33] überflüssig. Nach der Hydrolyse wird das Enol **14** in Dichlormethan in Gegenwart von Natriumsulfat mit Dialkylamin umgesetzt. Die Gesamtausbeuten an «Push-Pull»-Olefin **7** (bzgl. **12**) liegen in den meisten Fällen zwischen 60 und 80%.

<sup>6)</sup> Bei tagelangem Stehen bei  $20^\circ$ , insbesondere bei starker Lichteinwirkung, tritt zunächst Braunfärbung und später Verharzung ein.

<sup>7)</sup> Als weitere günstige Alternative käme die Umsetzung des Natrium-enolats **13** mit Dimethylammoniumchlorid in wässriger Lösung in Frage. Nach diesem Verfahren erhielten *Junek & Stolz* [34] 1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on (**7l**) in quantitativer Ausbeute.



Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.108-0.74) für die Unterstützung der Arbeit.

#### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** - Abkürzungen: RT.=Raumtemperatur, RV.=Rotationsverdampfer, THF=Tetrahydrofuran. Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert. Bei Kugelrohrdestillationen aufgeführte Temp. entsprechen der Luftbadtemp. Die Elementaranalysen verdanken wir Herrn Dr. Kurt Eder, Laboratoire microchimique, Rue Vermont 30, 1202 Genf.

**1. Synthese der Vorstufen 12, 11 und 14.** - 1.1. *4-Dimethylaminoacetophenon* (**12n**, X=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N). In einem 2l-Schmizokolben werden 100 g (0,74 mol) 4-Amino-acetophenon und 445 g (1,55 mol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10 H<sub>2</sub>O zu 394 g (2,77 mol) CH<sub>3</sub>I und 300 ml H<sub>2</sub>O gegeben. Die Mischung wird 18 Std. unter Rückfluss und Rühren auf 90-95° erwärmt, wobei das quartäre Ammoniumsalz nach einigen Std. ausfallen beginnt. Nach dem Abkühlen wird mit 2N HCl leicht angesäuert, nach Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung überschüssiges CH<sub>3</sub>I i.RV. abgedampft. Die Mischung wird auf ca. 250 ml eingengt und abgenutscht. Trocknen bei 50°/12 Torr ergibt 225 g (99,7%) leicht braune Kristalle von 4-Trimethylammonium-acetophenon-iodid. Die Kristalle werden in einem 500ml-Rundkolben in einem guten Abzug 1 Std. auf 200° erhitzt, wobei sich die Schmelze unter Gasentwicklung grün verfärbt. Die Reaktion ist beendet, sobald eine kleine Probe des Produkts in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vollständig löslich ist. Nach dem Abkühlen und Vermörsern werden 116,64 g (95,6%) grünelbe Kristalle isoliert, die ohne Reinigung weiterverwendet werden, Smp. 105°.

1.2. *4-Methoxy-3-buten-2-on* (**11**). In einem 250ml-Zweihalskolben mit Vigreuxkolonne und Destillationsaufsatz werden 110 g (0,83 mol) 3-Oxo-butyraldehyd-dimethylacetal mit 3 g NaOAc versetzt und 5 Std. zu schwachem Sieden erhitzt. Dabei destilliert Methanol ab. Gegen Ende der Reaktion steigt die Innentemp. auf 150°. Destillation bei 175° ergibt 77 g (92%) farbloses **11**, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4680.

1.3. *3-Methoxy-1-phenyl-2-propen-1-on*. In einem 2l-Schmizokolben mit Kühler werden 500 ml abs. Äther mit 33,4 g (0,62 mol) NaOCH<sub>3</sub> unter N<sub>2</sub> und Rühren versetzt. Dazu wird bei 20° innerhalb von ca. 15 Min. ein Gemisch von 72,1 g (0,6 mol) Acetophenon und 54,04 g (0,9 mol) Ameisensäure-methylester getropft, wobei Erwärmung zu leichtem Sieden eintritt. Es entsteht ein voluminöser Niederschlag des Na-Salzes **13h** (X = H) von 3-Hydroxy-1-phenyl-2-propen-1-on, so dass ca. 600 ml Äther nachgegossen werden müssen, damit noch gerührt werden kann. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wird der Äther ohne Rühren vorsichtig bei 40°/12 Torr entfernt. Zum Rückstand werden 64,1 g (2 mol) CH<sub>3</sub>OH gegeben, sodann langsam bei 0° 36,46 g (1 mol) HCl, gelöst in 128,2 g (4 mol) CH<sub>3</sub>OH, getropft. Es wird 2 Std.

bei RT. gerührt, anschliessend gesättigte KOH-Lösung in CH<sub>3</sub>OH zugetropft, bis die Mischung leicht basisch reagiert (pH 8). Es wird abgenutscht, das Filtrat eingedampft, mit ca. 300 ml Äther versetzt, vom ausgefallenen Salz abfiltriert und das Filtrat erneut eingedampft. Nach Zugabe von 3 Gew.-% NaOCH<sub>3</sub> wird 4 Std. auf 70° erhitzt, wobei das Methanol bei allmählicher Reduktion des Drucks auf 5 Torr abdestilliert. Der harzige rote Rückstand wird mit soviel Äther versetzt und geschüttelt, bis nichts mehr ausfällt, sodann abgenutscht. Das blassrote Filtrat wird i.RV. eingedampft und bei 110°/ca. 1 Torr destilliert: 28,8 g (29,6%) gelbes Öl (Reinheit ca. 95%), Sdp. 112°/1,8 Torr [35].

1.4. *3-Hydroxy-1-phenyl-2-propen-1-on* (**14h**, X=H). Wie in 1.3 wird das Natriumsalz **13h** hergestellt. Nach 3 Std. bei RT. wird der braune Niederschlag abgenutscht, mit Äther gewaschen und bei 40°/5 Torr getrocknet: 97 g (95%) braungelbes **13h**. Zur Hydrolyse werden je 48,5 g **13h** in einem 2l-Scheidetrichter mit einer Mischung von 200 ml 2N HCl, 500 ml Wasser und 100 g Eis versetzt und unter starkem Schütteln 5mal mit je 200 ml Äther extrahiert, bis sich fast alles gelöst hat und bei stärkerem Ansäuern nichts mehr ausfällt. Die vereinigten Ätherextrakte werden 4mal mit wenig Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abgenutscht und ohne Eindampfen weiterverwendet, da sich **14h** beim Isolieren leicht trimerisiert [33]: Ausbeute ca. 90%.

1.5. *3-Hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-on* (**14k**, X=NO<sub>2</sub>). Wie in 1.3 wird eine Mischung von 200 ml abs. THF und 29 g (0,52 mol) NaOCH<sub>3</sub> mit einer Lösung von 82 g (0,5 mol) 4-Nitro-acetophenon und 45 g (0,75 mol) Ameisensäure-methylester in 200 ml abs. THF umgesetzt, wobei Schwarzfärbung und Erwärmung eintritt. Es wird 2 Std. weitergerührt, das THF i.RV. abgedampft, der Rückstand bei 10<sup>-2</sup> Torr getrocknet und unter Schütteln in 1,8 l Wasser und 0,6 l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Die Wasserphase wird 2mal mit je 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, wobei die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte verworfen werden. Die Wasserphase wird mit ca. 270 ml 2N HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und i.RV. eingeengt: 63 g (65%) braune Kristalle<sup>8)</sup>. Durch Extraktion mit Cyclohexan (Soxhlet-Extraktor) wird **14k** gereinigt: gelbe Kristalle vom Smp. 104-105°<sup>9)</sup>.

1.6. *1-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-2-propen-1-on* (**14l**, X=Cl). Wie in 1.3 wird eine Mischung von 600 ml abs. Äther und 22,26 g (0,41 mol) NaOCH<sub>3</sub> mit einer Lösung von 61,84 g (0,4 mol) 4-Chloracetophenon und 48,04 g (0,8 mol) Ameisensäure-methylester in 100 ml abs. Äther umgesetzt. Wenn die Reaktion nicht anspringt, wird zu leichtem Sieden erwärmt. Starke Grünfärbung zeigt den Beginn der Reaktion an. Nach ca. 1 Std. fällt ein voluminöser Niederschlag aus, so dass mit 0,8-1 l Äther verdünnt wird. Die Mischung wird 6 Std. bei RT. gerührt, der Niederschlag abgenutscht, mit Äther ausgewaschen und bei 40°/2 Torr getrocknet: 81,68 g (99,8%) braungelbes rohes Na-Enolat **13l**. Nach der Hydrolyse (vgl. 1.4) werden die vereinigten Ätherextrakte mehrmals mit Wasser und 1mal mit wenig verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, wobei die Farbe von gelb nach rot wechselt. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Abnutschen und Eindampfen des Filtrats: 69,4 g (95%) gelbes, kristallines **14l** (= **14m**), Smp. 44°<sup>8)</sup>. Umkristallisation aus Essigester ergibt gelbe Kristalle vom Smp. 46-47°<sup>9)</sup>.

1.7. *1-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3-hydroxy-2-propen-1-on* (**14n**, X=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N). Wie in 1.3 werden 0,5 mol 4-Dimethylamino-acetophenon (**12n**) mit Ameisensäure-methylester umgesetzt. Wenn die Reaktion nicht anspringt, wird leicht erwärmt und die Temp. auf ca. 30° gehalten. Die grüne Suspension wird rasch braun, nach 1-2 Std. entsteht ein voluminöser brauner Niederschlag. Es werden 0,5-1 l THF nachgegossen. Nach 5 Std. Rühren bei 30° und Abnutschen wird das Filtrat vollständig eingedampft und mit 600 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die Aufschlammung wird zum Rückstand auf der Nutsche gegossen und erneut abgenutscht. Der vereinigte Rückstand wird auf der Nutsche mit 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgeschlämmt, abgenutscht und bei 40°/12 Torr getrocknet: 100,8 g (94,6%) braungelbes Na-Enolat **13n**. Zur Hydrolyse werden je 50,4 g Na-Enolat in einem 2l-Scheidetrichter mit 170 ml 2N HCl, 500 ml Wasser und 100 g Eis 5mal mit je 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, bis sich alles gelöst hat und die zunächst braungelbe Wasserphase nur noch schwach gefärbt ist. Durch stärkeres Ansäuern wird kontrolliert, ob nichts mehr ausfällt. Nach Neutralisation werden die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Fraktionen 3mal mit wenig ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt und sodann mit wenig KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen: 80,3 g (88,8%) **14n** als gelbe Kristalle<sup>8)</sup>, Smp. 112°. Umkristallisation aus Essigester liefert gelbe Kristalle vom Smp. 115°<sup>9)</sup>.

2. **Synthese der «Push-Pull»-Olefine 7.** - 2.1. *4-Diäthylamino-3-buten-2-on* (**7d**). In einem 500ml-Zweihalskolben werden unter Rühren 60,1 g (0,6 mol) **11** in 100 ml abs. THF gelöst. Unter Rühren wer-

<sup>8)</sup> Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung zur Synthese eingesetzt.

<sup>9)</sup> Spektroskopische Daten, s. [2].

den innerhalb von 30 Min. 87,8 g (1,2 mol) Diäthylamin so zugetropft, dass die Innentemp. 30° nicht übersteigt (Kühlbad). Nach 4 Std. bei RT. werden bei Normaldruck Methanol, THF und überschüssiges Amin abdestilliert. Destillation bei 12 Torr ergibt nach einigen ml Vorlauf 78,6 g (92%) **7d** als gelbes Öl, Sdp. 135–137°/12 Torr<sup>9</sup>).

2.2. 4-(4'-Methyl-1'-piperazinyl)-3-buten-2-on (**7e**). Wie in 2.1 werden 50,05 g (0,5 mol) **11** in 100 ml abs. THF mit 75,1 g (0,75 mol) *N*-Methylpiperazin umgesetzt. Die gelbe Lösung wird über Nacht bei RT. gehalten und wie in 2.1 aufgearbeitet. Bei der Destillation von **7e** bei 165°/8 Torr darf der Kühler nicht mit Wasser gekühlt werden, da sonst das Produkt erstarrt: 77 g (92%) **7e** als gelbe Kristalle, die bei -20° aufbewahrt werden<sup>8</sup>). Tieftemperatur-Kristallisation aus Essigester/Petroläther ergibt gelbe Kristalle vom Smp. 43°<sup>10</sup>).

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (168,24) Ber. C 64,25 H 9,59 N 16,65% Gef. C 64,47 H 9,78 N 16,60%

2.3. 1-Phenyl-3-diäthylamino-2-propen-1-on (**7i**). Wie in 2.1 werden 32,44 g (0,2 mol) 3-Methoxy-1-phenyl-2-propen-1-on (vgl. 1.3) in 80 ml abs. THF mit 29,26 g (0,4 mol) Diäthylamin umgesetzt. Nach 4 Std. Rühren bei RT. wird eingedampft: 39,84 g (98%) **7i** als orange Kristalle<sup>8</sup>). Umkristallisation aus Essigester/Petroläther ergibt blassgelbe Kristalle vom Smp. 50,5–51,5°<sup>9</sup>).

2.4. 1-(4-*X*-phenyl)-3-dialkylamino-2-propen-1-one (**7**) aus 1-(4-*X*-phenyl)-3-hydroxy-2-propen-1-onen (**14**). Allgemeine Arbeitsvorschrift (vgl. auch [33]). In einem 1l-Schmizokolben werden 0,3 mol Enol **14** in 400–600 ml abs. THF gelöst und mit ca. 15 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> *sicc.* versetzt. Dann werden innerhalb von 20 Min. unter Rühren bei 0° Innentemp. 0,45 mol Amin zugetropft (oder 0,6 mol Dimethylamin eingeleitet). Die Farbe wechselt rasch von gelb nach rot. Die Suspension wird noch 3 Std. bei RT. gerührt, abgenutscht und das Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gut mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand bei 40°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: oranges rohes **7**.

Nach dieser Vorschrift werden hergestellt (Änderungen sind ausdrücklich vermerkt):

2.4.1. 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propen-1-on (**7h**). Aus 44,46 g (0,3 mol) 3-Hydroxy-1-phenyl-2-propen-1-on (**14h**) in ca. 800 ml Äther und 27,1 g (0,6 mol) Dimethylamin. Das Produkt ist in Äther schlecht löslich und fällt zum Teil aus. Nach der Reaktion wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in 500 ml THF aufgenommen und nach 2.4 aufgearbeitet: 52 g (99%) **7h** als orange Kristalle, Smp. 88°<sup>8</sup>). Nach Umkristallisation aus Essigester/Petroläther bei -20°: 41,5 g (79%) gelbe Kristalle vom Smp. 91–92° ([33]: 91–92°<sup>9</sup>).

2.4.2. 3-Dimethylamino-1-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-on (**7k**). Aus 58 g (0,3 mol) **14k** und 27 g (0,6 mol) Dimethylamin. Das getrocknete **7k** wird in 180–240 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung in 1 l Wasser filtriert, welches leicht gerührt wird, wobei **7k** ausfällt. Nach 1 Std. bei 0° wird abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Der Reinigungsvorgang wird 1mal wiederholt, das Produkt bei 60°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: 43 g (65%) **7k** als gelbe Kristalle, Smp. 150–151°<sup>9</sup>).

2.4.3. 1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on (**7l**). Aus 54,8 g (0,3 mol) **14l** und 27 g (0,6 mol) Dimethylamin: 61,64 g (98%) **7l** als orange Kristalle, Smp. 78°<sup>8</sup>). Umkristallisation aus Essigester ergibt 51,0 g (81%) gelbe Kristalle vom Smp. 84°<sup>9</sup>) ([34]: Smp. 86°).

2.4.4. 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propen-1-on (**7m**). Aus 54,8 g (0,3 mol) **14m** (= **14l**) und 45,1 g (0,45 mol) *N*-Methylpiperazin zwischen 0 und 10°. Nach dem Aufarbeiten wird überschüssiges *N*-Methylpiperazin bei 50°/10<sup>-2</sup> Torr entfernt: 77,04 g (97%) rote Kristalle von rohem **7m**<sup>8</sup>), Smp. 147°<sup>9</sup>).

2.4.5. 1-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propen-1-on (**7n**). Aus 57,4 g (0,3 mol) **14n** und 45,1 g (0,45 mol) *N*-Methylpiperazin zwischen 0 und 10°. Nach 6 Std. Rühren bei RT. wird abgenutscht, der gelbe Rückstand (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und THF-unlösliches Produkt) in Wasser suspendiert, mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> basisch gestellt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Fraktion wird mit dem THF-Filtrat vereinigt, eingedampft und bei 40°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: 77,1 g (94%) orange Kristalle von rohem **7n**<sup>8</sup>), Smp. 93°<sup>9</sup>).

3. Synthese der 2-Brom-3-dialkylamino-enone **9**. - 3.1. *Vorschrift für ätherlösliche Produkte 9*. In einem 500ml-Schmizokolben werden unter N<sub>2</sub> und unter Rühren 0,2 mol Olefin **7** in 200 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Dazu wird innerhalb von 30 Min. zwischen -10 und 0° Innentemp. eine Lösung von 35,16 g (= 11,26 ml = 0,22 mol) Brom in 50 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> direkt in die Lösung getropft. Nach Zugabe von ca.

<sup>10</sup>) Spektroskopische Daten, s. [3].

$\frac{1}{3}$  des Broms entsteht ein voluminöser Niederschlag, der bei schlechtem Rühren mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt wird. Nach 1 Std. Rühren werden 100 ml abs. Äther zugegeben, dann 30,4 g (0,3 mol) Triäthylamin zugegeben. Nach 1 Std. bei RT. wird das ausgefallene Triäthylammoniumbromid rasch abgenutscht, mit Äther weissgewaschen und das Filtrat ohne Erwärmen i.R.V. eingedampft. Der Rückstand wird nochmals in abs. Äther oder Essigester gelöst und ausfallende Reste von Triäthylammoniumbromid durch Filtration entfernt. Es wird eingedampft und bei  $0^\circ/10^{-2}$  Torr getrocknet.

Nach dieser Vorschrift wurden hergestellt (Änderungen sind ausdrücklich vermerkt):

3.1.1. *3-Brom-4-diäthylamino-3-buten-2-on* (**9d**). Aus 28,2 g (0,2 mol) **7d** und Brom. Da die Lösung gelb gefärbt ist, lässt sich der Endpunkt der Bromierung nicht bestimmen. Nach dem Eindampfen 41,7 g (95%) braunes rohes **9d**<sup>8</sup>, das bei  $-20^\circ$  aufbewahrt wird, wo es erstarrt. Nach Tieftemperatur-Kristallisation aus Essigester, Smp.  $19^\circ$ <sup>9</sup>).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BrNO}$  (220,11) Ber. C 43,65 H 6,41 N 6,63% Gef. C 43,78 H 6,36 N 6,64%

3.1.2. *3-Brom-4-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-3-buten-2-on* (**9e**). Aus 33,65 g (0,2 mol) **7e** und Brom. Nach dem Eindampfen und Trocknen bei  $20^\circ/0,02$  Torr werden 70,4 g (95%) braunrotes rohes **9e** isoliert, das bei  $-20^\circ$  aufbewahrt wird<sup>8</sup>). Smp.  $63^\circ$ ; nach zweimaliger Umkristallisation aus Essigester farblose Kristalle vom Smp.  $65^\circ$ <sup>10</sup>).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$  (247,14) Ber. C 43,47 H 6,12 N 11,35% Gef. C 43,66 H 6,28 N 11,25%

3.1.3. *2-Brom-3-diäthylamino-1-phenyl-2-propen-1-on* (**9i**). Aus 40,66 g (0,2 mol) **7i** und Brom. 54,2 g (96%) braune Kristalle von rohem **9i**<sup>8</sup>). Umkristallisation aus Essigester bei  $-20^\circ$  in einer Vierhalsfritte [36] ergibt blassgelbe Kristalle vom Smp.  $42-43^\circ$ <sup>9</sup>).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  (282,18) Ber. C 55,33 H 5,72 N 4,96% Gef. C 55,44 H 5,68 N 4,96%

3.2. *Vorschrift für schlecht ätherlösliche Produkte 9*. In einem 500ml-Schmizokolben werden unter  $\text{N}_2$  und Rühren 0,2 mol Olefin **7** in 250 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Dazu wird innerhalb von 30 Min. zwischen  $-10$  und  $0^\circ$  Innentemp. eine Lösung von 35,16 g (= 11,26 ml; = 0,22 mol) Brom in 50 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Dabei entsteht meist ein voluminöser Niederschlag. Nach 1 Std. Rühren bei  $0^\circ$  werden 30,4 g (0,3 mol) Triäthylamin zugegeben. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wird die Suspension i.R.V. bei  $40^\circ/5$  Torr vollständig von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  befreit, mit 350 ml abs. THF versetzt, gut geschüttelt und 2 Std. stehen gelassen. Das Triäthylammoniumbromid wird rasch abgenutscht, mit THF weiss gewaschen, das Filtrat bei  $40^\circ/5$  Torr eingedampft und bei  $10^{-2}$  Torr getrocknet.

Nach dieser Vorschrift wurden hergestellt (Änderungen sind ausdrücklich vermerkt):

3.2.1. *2-Brom-3-dimethylamino-1-phenyl-2-propen-1-on* (**9h**). Aus 35,05 g (0,2 mol) **7h** und Brom zwischen  $-2$  und  $+2^\circ$ . Wenn ca. 20% des Broms zugegeben sind, fällt ein weisser Niederschlag aus, und die gelbe Lösung entfärbt sich mit zunehmender Bromzugabe. Es wird bis zur bleibenden Gelbfärbung bromiert und nach 3.2 aufgearbeitet: 50,32 g (99%) braune Kristalle **9h**<sup>8</sup>). Umkristallisation aus abs. Essigester ergibt blassgelbe Kristalle vom Smp.  $88^\circ$ <sup>9</sup>).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}$  (254,13) Ber. C 51,99 H 4,76 N 5,51% Gef. C 51,93 H 4,92 N 5,45%

3.2.2. *2-Brom-3-dimethylamino-1-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-on* (**9k**) [37]. Aus 44,05 g (0,2 mol) **7k** und Brom. Bei der Bromzugabe fällt ein weisser Niederschlag aus, der sich beim Zutropfen des Triäthylamins auflöst: 55,64 g (93%) rohes **9k** als braunrote Kristalle<sup>8</sup>). Zur Umkristallisation wird unter Erwärmen in möglichst wenig abs. THF gelöst und in einer Vierhalsfritte [36] bei  $-70^\circ$  kristallisiert. Nach dem Waschen mit wenig kaltem THF gelbe Kristalle vom Smp.  $136-138^\circ$ <sup>9</sup>).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$  (299,12) Ber. C 44,17 H 3,71 N 9,37% Gef. C 44,08 H 3,75 N 9,54%

3.2.3. *2-Brom-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on* (**9l**). Aus 41,94 g (0,2 mol) **7l** und Brom. Beim Zutropfen des Broms fällt ein weisser Niederschlag aus, der sich bei der Triäthylaminzugabe wieder auflöst: 57,14 g (99%) braune Kristalle von **9l**<sup>8</sup>). Umkristallisation aus Essigester liefert blassgelbe Kristalle vom Smp.  $125-128^\circ$  (Zers.)<sup>9</sup>).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClNO}$  (288,57) Ber. C 45,78 H 3,84 N 4,85% Gef. C 45,66 H 4,03 N 4,91%

3.2.4. *2-Brom-1-(4-chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propen-1-on* (**9m**). Aus 53,0 g (0,2 mol) **7m** und Brom. Der weisse Niederschlag, welcher beim Zutropfen des Broms ausfällt, wird gegen Ende der Bromierung orange. Beim Zutropfen des Triäthylamins löst sich der Niederschlag nur teilweise auf:

68,4 g (99,5%) **9m** als braunes, hochviskoses Öl, das nicht kristallisiert werden kann. Da die Verbindung bei RT. schnell verharzt, wird sie bei  $-20^{\circ}$  aufbewahrt und innert Std. umgesetzt.

3.2.5. *2-Brom-1-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propen-1-on (9n)*. Aus 54,86 g (0,2 mol) **7n** und Brom, das in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und zwischen  $-15$  und  $-20^{\circ}$  zugetropft wird. Dabei fällt ein gelber Niederschlag aus, der sich gegen Ende der Bromierung wieder auflöst (falls sich ein Öl abscheidet, wird kurz auf  $0^{\circ}$  erwärmt). Es wird 1 Std. bei  $-20^{\circ}$  gerührt und nach 3.2 aufgearbeitet: 69,7 g (99%) **9n** als braunes, hochviskoses Öl, das bei  $-20^{\circ}$  aufbewahrt und innert Std. umgesetzt wird. Das Produkt besteht aus ca. 88% (*Z*)-**9n** und ca. 12% (*E*)-**9n**.

**4. Synthese der «Push-Pull»-Acetylene 1.** - 4.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift*. In einem 500ml-Schmizokolben werden unter  $\text{N}_2$  und Rühren 0,1 mol Bromolefin **9** in 150 ml abs. THF gelöst. Dazu werden innerhalb von 30 Min. bei  $0^{\circ}$  0,095 mol festes Kalium-*t*-butylat, aufgeschlämmt in 50-100 ml abs. THF, getropft, wobei sofort ein feinteiliger, brauner Niederschlag ausfällt. Nach 30 Min. Rühren bei  $0^{\circ}$  wird eine kleine Probe zentrifugiert, die Lösung eingedampft, THF-Spuren mit wenig  $\text{CCl}_4$  abgedampft und mittels NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ) der Gehalt an nicht umgesetztem Bromolefin **9** bestimmt. Es wird weiter Kalium-*t*-butylat zugesetzt, bis im NMR.-Spektrum nur noch ca. 2% **9** erkennbar sind<sup>11)</sup>, wozu total 0,1 mol Kalium-*t*-butylat benötigt werden. Die tiefbraune Suspension wird darauf zentrifugiert, der KBr-Bodensatz mehrmals mit THF gewaschen und wieder zentrifugiert. Die vereinigten THF-Lösungen werden bei  $20^{\circ}/5$  Torr eingedampft und bei  $10^{-2}$  Torr getrocknet. Das hochviskose braune Öl kann oft durch Zugabe von wenig Essigester/Petroläther zur Kristallisation gebracht werden (vgl. 4.1.1). Nicht-kristalline Acetylene **1** werden i. HV. ( $10^{-4}$  Torr) in kleinen Portionen im Kugelrohr destilliert.

4.1.1. *Kristallisation der Acetylene 1*. Das braune rohe Acetylen **1** wird im ca. 1,5fachen Volumen abs. Essigester unter leichtem Erwärmen (auf maximal  $40^{\circ}$ ) gelöst, durch einen Wattebausch pipettiert und auf eine  $\text{G}_3$ -Vierhalsfritte [36] gegeben, wobei unter leichtem Gegendruck  $\text{N}_2$  durch die Glasfritte gepert wird. Die Lösung wird allmählich gekühlt, bei  $0-10^{\circ}$  angeimpft, auf  $-70^{\circ}$  gekühlt und 3 Std. bei  $-70^{\circ}$  gehalten. Unter  $\text{N}_2$ -Überdruck und bei nur schwachem Vakuum (100-200 Torr) wird die viskose Mutterlauge abgenutscht. Dieser Prozess kann bei nur feinkristallinem Acetylen und in Gegenwart von KBr-Spuren oft Stunden dauern. Eine Temperaturerhöhung auf  $-40^{\circ}$  erlaubt eine raschere Filtration, ist jedoch mit Ausbeuteverlusten verbunden. In hartnäckigen Fällen wird vor der Zugabe der Lösung eine Schicht getrocknetes *Celite* auf die Fritte gegeben, um ein Verstopfen der Poren zu verhindern (Das *Celite* kann bei der nachfolgenden  $\text{CCl}_4$ -Extraktion wieder abgetrennt werden). Die Kristalle werden mit wenig kaltem abs. Äther gewaschen, bei 12 Torr abgenutscht, auf RT. erwärmt und bei RT./5 Torr getrocknet. Zur Abtrennung von KBr-Spuren wird das Produkt unter leichtem Erwärmen und Schütteln in möglichst wenig  $\text{CCl}_4$  gelöst, die Lösung über *Celite* filtriert, das Filtrat eingedampft und bei RT./ $10^{-2}$  Torr unter Lichtausschluss getrocknet.

Nach den Vorschriften 4.1 und 4.1.1 wurden hergestellt (Änderungen sind ausdrücklich vermerkt):

4.2. *4-Diäthylamino-3-butin-2-on (1d)*. Aus 22,0 g (0,1 mol) **9d** bei  $-10^{\circ}$ . Eindampfen ergibt 13,8 g (96%) braunes Rohprodukt, das bei ca.  $50^{\circ}/10^{-4}$  Torr destilliert wird, wobei durch Rühren mit einem Magnetrührer Spritzen verhindert wird: 9,85 g (71%) **1d** als blassgelbes Öl, das bei  $-70^{\circ}$  aufbewahrt wird<sup>12)</sup>.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$  (139,20) Ber. C 69,03 H 9,41 N 10,06% Gef. C 68,87 H 9,37 N 9,99%

4.3. *4-(4'-Methyl-1'-piperazinyl)-3-butin-2-on (1e)*. Aus 24,7 g (0,1 mol) **9e** bei  $-20^{\circ}$ . Nach dem Eindampfen werden 16,0 g (96%) braunes Rohprodukt erhalten, das in 2g-Portionen bei  $90^{\circ}/10^{-4}$  Torr in eine auf  $-70^{\circ}$  gekühlte Vorlage destilliert wird: 10,4 g (62,6%) **1e** als farblose Kristalle, Smp.  $18-19^{\circ}$ ; bei RT. blassgelbes Öl,  $n_D^{20} = 1,542$ . **1e** ist bei RT. während Stunden stabil, wird jedoch bei längerem Stehen braun und verharzt. **1e** kann bei  $-20^{\circ}$  monatelang aufbewahrt werden<sup>12)</sup>.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (166,23) Ber. C 65,03 H 8,48 N 16,85% Gef. C 65,12 H 8,48 N 16,89%

4.4. *3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propin-1-on (1h)*. Aus 25,41 g (0,1 mol) **9h** bei  $-10^{\circ}$ : 17,0 g (98%) braunes, viskoses Öl, das bei Zugabe von wenig Essigester/Petroläther langsam kristallisiert. Umkristalli-

<sup>11)</sup> Ein Überschuss an Kalium-*t*-butylat ist strikte zu vermeiden, da sich sonst *t*-Butylalkohol ans «Push-Pull»-Acetylen addieren kann.

<sup>12)</sup> Spektroskopische Daten vgl. *Tabelle*. Ausführliche Tabellen und Abbildungen der NMR-, IR-, UV- und Massenspektren, vgl. [2] [3].

sation aus 22 g Essigester bei  $-70^{\circ}$  (vgl. 4.1.1) ergibt 10,4 g (60%) blassgelbe Kristalle von **1h**, Smp. 74,5-75,5°. Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}$ <sup>12</sup>).

$C_{11}H_{11}NO$  (172,14) Ber. C 76,28 H 6,40 N 8,09% Gef. C 76,20 H 6,36 N 8,17%

4.5. 3-Diäthylamino-1-phenyl-2-propin-1-on (**1i**). Aus 28,21 g (0,1 mol) **9i** bei  $-10^{\circ}$ : 19,52 g (97%) viskoses, braunes Öl. Kugelrohrdestillation in 4g-Portionen bei  $70-80^{\circ}/10^{-4}$  Torr ergibt 15,1 g (75%) gelborange Kristalle von **1i**, Smp. 30-32°. Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}$ <sup>12</sup>).

$C_{13}H_{15}NO$  (201,27) Ber. C 77,58 H 7,51 N 6,96% Gef. C 77,51 H 7,52 N 7,05%

4.6. 3-Dimethylamino-1-(4-nitrophenyl)-2-propin-1-on (**1k**) [37]: Aus 11,96 g (0,04 mol) **9k** in 250 ml abs. THF und 4,49 g (0,04 mol) Kalium-*t*-butylat zwischen  $-5$  und  $0^{\circ}$ : 8,3 g (95%) braunschwarze Kristalle von **1k**, die in  $CH_2Cl_2$  gelöst und mit  $CH_2Cl_2$  an mikrokristalliner Cellulose chromatographisch vorgereinigt werden (die Cellulose wird zuvor 2 Std. bei  $140^{\circ}$  getrocknet). Zur Umkristallisation wird in möglichst wenig siedendem THF gelöst und in der Vierhalsfritte [36] allmählich auf  $-70^{\circ}$  abgekühlt. Das Kristallisat wird bei  $-70^{\circ}$  abgenutscht und mit wenig kaltem abs. THF nachgewaschen (vgl. 4.1.1): Nach dem Trocknen bei  $30^{\circ}/10^{-2}$  Torr 4,8 g (55%) grünes Pulver, Smp. 168-170°. Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}$ <sup>12</sup>).

$C_{11}H_{10}N_2O_3$  (218,21) Ber. C 60,55 H 4,62 N 12,84% Gef. C 60,55 H 4,60 N 12,87%

4.7. 1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propin-1-on (**1l**). Aus 28,86 g (0,1 mol) **9l** in 250 ml abs. THF bei  $-10^{\circ}$ : 19,73 g (95%) braune Kristalle. Nach Umkristallisation aus Essigester bei  $-70^{\circ}$  (vgl. 4.1.1) 12,9 g (62%) braune Kristalle von **1l**, Smp. 96-97°. Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}$ <sup>12</sup>).

$C_{11}H_{10}ClNO$  (207,66) Ber. C 63,62 H 4,85 N 6,75% Gef. C 63,50 H 5,00 N 6,71%

4.8. 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on (**1m**). Aus 34,36 g (0,1 mol) **9m** bei  $0^{\circ}$ : 25,5 g (97%) viskoses, tiefbraunes Öl, das nach 4.1.1 durch Zugabe von wenig Essigester kristallisiert wird. Nach Umkristallisation aus 30 g Essigester bei  $-70^{\circ}$  15,02 g (61%) gelbbraune Kristalle von **1m**, Smp. 82-83°. Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}$ <sup>12</sup>).

$C_{14}H_{15}ClN_2O$  (262,74) Ber. C 64,00 H 5,75 N 10,66% Gef. C 63,91 H 6,02 N 10,82%

4.9. 1-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on (**1n**). Aus 35,23 g (0,1 mol) **9n** (88% (*Z*)-**9n** und 12% (*E*)-**9n**) und 9,88 g (0,088 mol) Kalium-*t*-butylat bei  $20^{\circ}$ . HBr wird eliminiert, bis das (*Z*)-Isomere fast vollständig umgesetzt ist (Kontrolle im NMR-Spektrum). Es wird normal aufgearbeitet, wobei die erstmalige Kristallisation ohne Impfkristalle Mühe bereitet. Umkristallisation aus Essigester bei  $-70^{\circ}$  ergibt 13,85 g (51%) gelbbraune Kristalle von **1n**, Smp. 105-106°. Aufbewahrung bei  $-20^{\circ}$ <sup>12</sup>).

$C_{16}H_{21}N_3O$  (271,36) Ber. C 70,82 H 7,80 N 15,48% Gef. C 70,86 H 7,78 N 15,49%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Bürgi, A. Sterchi & M. Neuenschwander, *Helv.* 60, 2195 (1977).
- [2] U. Lienhard, Dissertation, Bern 1977.
- [3] H. P. Fahrni, Dissertation, Bern 1977.
- [4] K. Hafner & M. Neuenschwander, *Angew. Chem.* 80, 443 (1968); *ibid.* int. Ed. 7, 459 (1968).
- [5] H. J. Gais, K. Hafner & M. Neuenschwander, *Helv.* 52, 2641 (1969).
- [6] R. Gompper & G. Seybold, *Angew. Chem.* 80, 804 (1968).
- [7] M. E. Kühne & P. J. Sheeran, *J. org. Chemistry* 33, 4406 (1968).
- [8] T. Sasaki & A. Kojima, *Tetrahedron Letters* 1969, 3639; *idem*, *J. chem. Soc. C* 1970, 476; *idem*, *ibid.* 1971, 3056.
- [9] H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Gompper & D. Lack, *Angew. Chem.* 85, 581 (1972); B. Cailloux, P. George, F. Tataruch, Z. Janousek & H. G. Viehe, *Chimia* 30, 387 (1976).
- [10] G. Himbert & M. Regitz, *Synthesis* 10, 571 (1972).

- [11] *R. Gompper & G. Seybold*, *Angew. Chem.* 80, 804 (1968); *idem*, in 'Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity', Proc. internat. Symposium, Jerusalem 1970, S. 215.
- [12] *M. Neuenschwander & A. Niederhauser*, *Chimia* 22, 491 (1968); *idem*, *Helv.* 53, 519 (1970).
- [13] *J. Ficini, A.-M. Touzin & A. Krief*, *Bull. Soc. chim. France* 1972, 2388; *R. Gompper, J. Kroner, G. Seybold & H. U. Wagner*, *Tetrahedron* 32, 629 (1976).
- [14] *M. Neuenschwander, E. Wiedmer & A. Niederhauser*, *Chimia* 25, 334 (1971).
- [15] *H. J. Gais & K. Hafner*, *Tetrahedron Letters* 1970, 5101; *idem*, *Heterocycles* 4, 1921 (1976).
- [16] *M. Neuenschwander & K. Hafner*, *Angew. Chem.* 80, 444 (1968); *ibid.* int. Ed. 7, 460 (1968); *A. Niederhauser & M. Neuenschwander*, *Helv.* 56, 1318 (1973).
- [17] *A. Niederhauser & M. Neuenschwander*, *Helv.* 56, 1331 (1973).
- [18] *A. Niederhauser, G. Bart & M. Neuenschwander*, *Helv.* 56, 2427 (1973).
- [19] *R. B. Woodward & R. A. Olofson*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1007 (1961).
- [20] *W. Steglich, G. Höfle, W. König & F. Weygand*, *Chem. Ber.* 101, 308 (1968).
- [21] *R. Buyle & H. G. Viehe*, *Angew. Chem.* 76, 572 (1964); *H. G. Viehe, R. Fuks & M. Reinstein*, *Angew. Chem.* 76, 571 (1964).
- [22] *F. Weygand, W. König, R. Buyle & H. G. Viehe*, *Chem. Ber.* 98, 3632 (1965).
- [23] *A. S. van Mourik, E. Harrivan & J. F. Arens*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 84, 1344 (1965).
- [24] *R. B. Woodward, R. A. Olofson & H. Mayer*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1010 (1961); *idem*, *Tetrahedron Suppl.* Nr. 8, 321 (1966).
- [25] *R. B. Woodward & D. J. Woodman*, *J. org. Chemistry* 34, 2742 (1969).
- [26] *D. J. Woodman & A. J. Davidson*, *J. org. Chemistry* 35, 83 (1970).
- [27] *D. J. Woodman & Z. L. Murphy*, *J. org. Chemistry* 34, 3451 (1969).
- [28] *G. Rihs, A. Niederhauser, A. Sterchi & M. Neuenschwander*, *Chimia* 30, 52 (1976).
- [29] *A. Niederhauser, A. Frey & M. Neuenschwander*, *Helv.* 56, 944 (1973); *M. Neuenschwander & P. Bigler*, *ibid.* 56, 959 (1973).
- [30] *L. Kozerski*, *Org. magn. Res.* 9, 395 (1977).
- [31] *U. Lienhard, H. P. Fahrni & M. Neuenschwander*, unveröffentlichte Versuche.
- [32] *E. Benary*, *Chem. Ber.* 63, 1573 (1930).
- [33] *A. Pasteur, H. Rivière & B. Tchoubar*, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 2328.
- [34] *H. Junek & G. Stolz*, *Mh. Chem.* 101, 1234 (1970).
- [35] *E. E. Royals & K. C. Brannock*, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 2050 (1953).
- [36] *W. K. Schenk, R. Kyburz & M. Neuenschwander*, *Helv.* 58, 1099 (1975).
- [37] *H. Grüniger*, Lizentiatsarbeit, Bern 1975.