

## 231. «Push-Pull»-Acetylene als Hilfsmittel zur Synthese von Amid<sup>1)</sup>

von Markus Neuenschwander<sup>2)</sup>, Ulrich Lienhard, Hans-Peter Fahrni und Beat Hurni<sup>3)</sup>

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

(5.VII.78)

---

### Amide Synthesis by Means of 'Push-Pull'-Acetylenes

#### Summary

'Push-pull'-acetylenes react easily with carbon acids. Addition of amines to the crude reaction mixture gives amides in an excellent yield by a simple one-pot procedure. Because of the high selectivity of the acetylenes **1** towards carboxylic functions and of the high selectivity of the enol esters **4** towards amine functions, 'push-pull'-acetylenes could be excellent reagents for peptide synthesis.

---

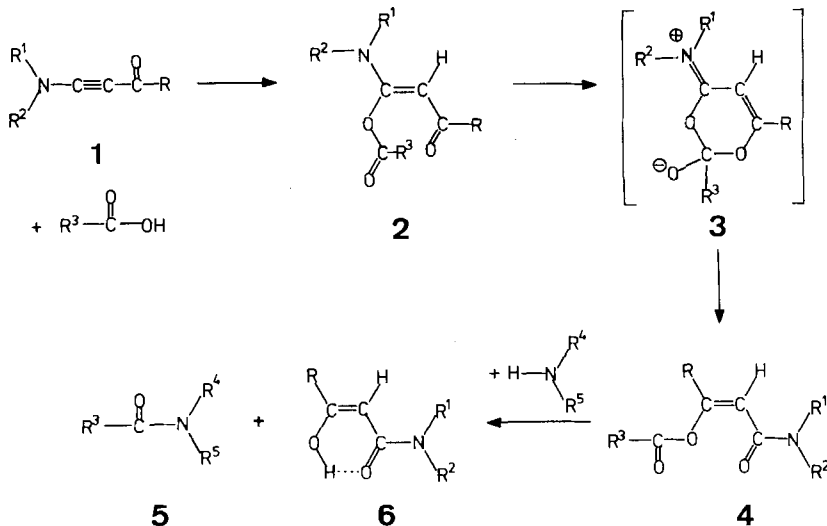
**1. Einleitung.** - «Push-Pull»-Acetylene **1** sind aus den entsprechenden Olefinen durch eine einfache Bromierungs-Dehydrobromierungs-Sequenz in guten Ausbeuten zugänglich [3] [4]. Sie haben sich als wertvolle Hilfsmittel bestens zur Synthese von «Push-Pull»-Cyclobutadienen [5] [6], «Push-Pull»-Cyclooctatetraenen [6] [7], Polyolefinen [8] und Heterocyclen [4] [8-10] bewährt. - Wir zeigten, dass sich Halogenwasserstoffsäuren und Carbonsäuren bei tiefen Temperaturen sehr leicht mit den Acetylenen umsetzen, wobei für R = H und Alkyl eine quantitative Umlagerung zu 3-X-Acrylamiden eintritt [4] [11] [12]. Sterischer Verlauf und Mechanismus sowohl der Addition von Säuren [13] als auch der Umlagerung der nur selten nachweisbaren *Michael*-Addukte **2** [14] wurden untersucht. Die Ergebnisse machen wahrscheinlich, dass die Reaktion **1** → **2** in einer stereoselektiven *trans*-Addition der Carbonsäure ans Acetylen besteht, während die Umlagerung **2** → **4** über einen erstmals von *Woodward et al.* [15] postulierten Sechsring-Übergangszustand **3** verläuft (*Schema 1*). Eine Umlagerung desselben Typs wurde unabhängig von *Steglich et al.* [16] bei den strukturell ähnlichen Addukten von Carbonsäureanhydriden an Inamine gefunden. Die Reaktionsfolge **1** + R-COOH → **4** wurde kürzlich von *Gais & Lied* präparativ ausgenutzt [17], welche eine Reihe von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren, Aminobenzoesäuren,  $\beta$ -Mercaptopropionsäure sowie unabhängig von uns [18-20] Serin mit «Push-Pull»-Acetylenen in hohen Ausbeuten zu den Enolestern **4** umsetzten. Dabei zeigte sich, dass die Enolester **4** zur Acylierung von Thiolen und Selenolen geeignet sind.

<sup>1)</sup> 15. Mitt. über substituierte Aminoacrylderivate. 14. Mitt.: [1]; Kurzmitt.: [2].

<sup>2)</sup> Anfragen sind an diesen Autor zu richten.

<sup>3)</sup> Diplomarbeit, Bern 1973.

Schema 1



In Analogie zu Inaminen [21] [22] und Isoxazoliumsalzen [23] [24], die bei der Umsetzung mit Carbonsäuren oder Carbonsäuresalzen ebenfalls reaktive Enolester ergeben, könnte die Reaktionsfolge  $1 \rightarrow 5$  zur Synthese von Amidin und Peptiden herangezogen werden [1] [2] [25]: Im Vergleich zu Inaminen sollte die Selektivität der «Push-Pull»-Acetylene grösser sein, während verschiedene Nebenreaktionen, welche die Anwendungsbreite der Peptidsynthese nach *Woodward & Woodman* herabsetzen, bei «Push-Pull»-Acetylenen **1** und ihren Folgeprodukten **2-6** nicht eintreten können.

Wir berichten in dieser und der nachfolgenden Arbeit [20] über den erfolgreichen Einsatz von «Push-Pull»-Acetylenen **1** zur Synthese von Amidin [18] und Peptiden [19].

**2. Reaktivität der «Push-Pull»-Acetylene 1.** - Wichtige Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz eines Reagens in der Peptidsynthese ist neben der einfachen Zugänglichkeit auch eine genügende thermische Stabilität. Da **1a** und **1b** diese Voraussetzung nicht erfüllen<sup>4)</sup>, bereiteten wir eine Reihe von thermisch wesentlich stabileren Acetylenen **1c-1k** (Tab. 1) [25]. Durch Variation des Restes R sollte sich die Reaktionsfähigkeit des Acetylen **1** sowie insbesondere der Enolester **4** nach Wunsch beeinflussen lassen, durch Einbau von *N*-Methylpiperazin (**1d**, **1i**, **1k**) sollte die Säure- bzw. Wasserlöslichkeit der abgetrennten Folgeprodukte **6** erhöht werden [25].

Weiterhin ist erforderlich, dass die Acetylene **1c-1k** trotz voluminöserer Substituenten nach wie vor leicht und quantitativ mit Carbonsäuren zu den Enolestern **4**

<sup>4)</sup> Während sich reines **1a** bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten oligomerisiert oder polymerisiert [26], ist **1b** bei Raumtemperatur während Minuten stabil, kann aber nur bei  $-60^\circ$  längere Zeit aufbewahrt werden.

Tabelle 1. Als Peptidreagenzien in Frage kommende «Push-Pull»-Acetylene 1

Acetylen	Smp. <sup>a)</sup> Lit. (°C)	Acetylen	Smp. <sup>a)</sup> Lit. (°C)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CHO	<b>1a</b> [3] [4]	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>1f</b> 32 [25]
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CO-CH <sub>3</sub>	<b>1b</b> [3] [4]	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>1g</b> 170 [25]
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CO-CH <sub>3</sub>	<b>1c</b> [25]	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -Cl	<b>1h</b> 97 [25]
CH <sub>3</sub> - $\overline{\text{N}}\overline{\text{N}}$ -C≡C-CO-CH <sub>3</sub>	<b>1d</b> 18 [25]	CH <sub>3</sub> - $\overline{\text{N}}\overline{\text{N}}$ -C≡C-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -Cl	<b>1i</b> 82 [25]
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C≡C-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>1e</b> 74,5 [25]	CH <sub>3</sub> - $\overline{\text{N}}\overline{\text{N}}$ -C≡C-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>1k</b> 106 [25]

<sup>a)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert. Schmelzbereich innerhalb eines Grades vom tabellierten Wert an aufwärts.

Tabelle 2. Enolester 4 aus den «Push-Pull»-Acetylenen 1d-1k und Essigsäure

Enolester 4	Ausbeute (%)	Enolester 4	Ausbeute (%)
<b>4d</b>	95 <sup>a)</sup>	<b>4h</b>	99 <sup>b)</sup>
<b>4e</b>	98 <sup>b)</sup>	<b>4i</b>	98 <sup>b)</sup>
<b>4f</b>	99 <sup>b)</sup>	<b>4k</b>	97 <sup>b)</sup>
<b>4g</b>	99 <sup>b)</sup>		

<sup>a)</sup> Ausbeute nach Kugelrohrdestillation i. HV.

<sup>b)</sup> Ausbeute nach Eindampfen und Trocknen bei 10<sup>-2</sup> Torr. Die <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren zeigen keine Verunreinigungen an.

reagieren. Tabelle 2 lehrt, dass die Umsetzung der Acetylene 1 mit Essigsäure unter schonenden Bedingungen und mit sehr hohen Ausbeuten erfolgt.

Im Hinblick auf die Addition polyfunktioneller Carbonsäuren ist von Interesse, dass die Reaktion von «Push-Pull»-Acetylenen mit Carbonsäuren sehr viel rascher erfolgt als die Umsetzung mit Alkoholen [4], Aminen [27] oder Phenolen [13]. Die ausgeprägte Selektivität der «Push-Pull»-Acetylene eröffnet attraktive Möglichkeiten zur Addition von polyfunktionellen Aminosäuren [1] [17] [18] sowie von Hydroxycarbonsäuren und Mercaptocarbonsäuren [17].

**3. Relative Reaktivität der Enolester 4.** - Die hergestellten Enolester 4 sind meist kristalline, hydrolysebeständige Verbindungen, die bei Raumtemperatur zumindest tagelang haltbar sind. Von grossem Interesse ist die Tatsache, dass sich die Reaktivität der Enolester 4 gegenüber Aminen durch Variation des *p*-Substituenten am aromatischen Ring beeinflussen lässt: Konkurrenzexperimente<sup>5)</sup> ergeben für die Reaktion der 3-Acetoxy-*N,N*-dimethyl-3-(4-*p*-phenyl)acrylamide mit Aziridin eine deutliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beim Übergang von X = H zu Cl und NO<sub>2</sub> (Tab. 3). Andererseits tritt bei den 3-Acetoxy-*N,N*-(3-methyl-3-azapentamethylen)-3-(4-X-phenyl)acrylamiden beim Wechsel von X = Cl zu X = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N eine Verzögerung um den Faktor 3 ein (Tab. 3). Somit erhöhen elektronenabziehende *p*-Substituenten am aromatischen Ring von 4 die Acylierungsgeschwindigkeit von Aminen und damit die Reaktionsgeschwindigkeit der Amid- oder Peptidsynthese.

<sup>5)</sup> Da die Reaktionen der Enolester 4 mit Aziridin innerhalb von 0,5-2 Minuten ablaufen, ist eine direkte NMR.-kinetische Verfolgung des Reaktionsverlaufs unmöglich.

Tabelle 3. Relative Reaktionsgeschwindigkeit der Enolester **4** beim Umsatz mit Aziridin (Raumtemperatur, CDCl<sub>3</sub>)

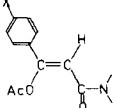
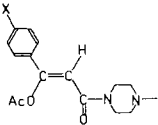
Enolester	Relative Reaktivität bei Variation von X
 <b>(4g, 4h, 4e)</b>	$k_{\text{NO}_2} : k_{\text{Cl}} : k_{\text{H}} = 6,66 : 2,4 : 1$
 <b>(4i, 4k)</b>	$k_{\text{Cl}} : k_{\text{N(CH}_3)_2} = 2,82 : 1$

 Tabelle 4. Mit Hilfe von «Push-Pull»-Acetylenen **1** hergestellte Amide

Acetylen	Amid	Ausbeute (%)	Physikalische Daten <sup>a)</sup>	
			Gefunden	Lit.
<b>1i</b>	CH <sub>3</sub> -CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	94	$n_D^{20} = 1,4372$	$n_D^{20} = 1,4374$ [28]
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub> -CO-NH(iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	95	$n_D^{20} = 1,4348$	$n_D^{20} = 1,4318$ [29]
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	89	$n_D^{20} = 1,4400$	$n_D^{20} = 1,4425$ [28]
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -CO-NH(iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	92	Smp. 46°	Smp. 49°
<b>1b</b>	CH <sub>2</sub> =CH-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	87	$n_D^{20} = 1,4642$	$n_D^{20} = 1,4672$ [30]
<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> =CH-CO-NH(iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	88	Smp. 64°	Smp. 62° [31]
<b>1c</b>	(E)-CH <sub>3</sub> CH=CH-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	95	$n_D^{20} = 1,4731$	$n_D^{20} = 1,4735$ [32]
<b>1c</b>	(E)-CH <sub>3</sub> CH=CH-CO-NH(iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	89	Smp. 89°	-
<b>1c</b>	HC≡C-CO-NH(iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	89	Smp. 72°	-
<b>1c</b>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	73 <sup>b)</sup>	$n_D^{20} = 1,4812$	$n_D^{20} = 1,4817$ [33]

a) Bekannte Amide wurden durch Smp. oder Brechungsindex, NMR.- und IR.-Spektrum, neue Amide zusätzlich durch MS. und Elementaranalyse charakterisiert.

b) Ausbeute bezogen auf eingesetztes Acetylen **1c**.

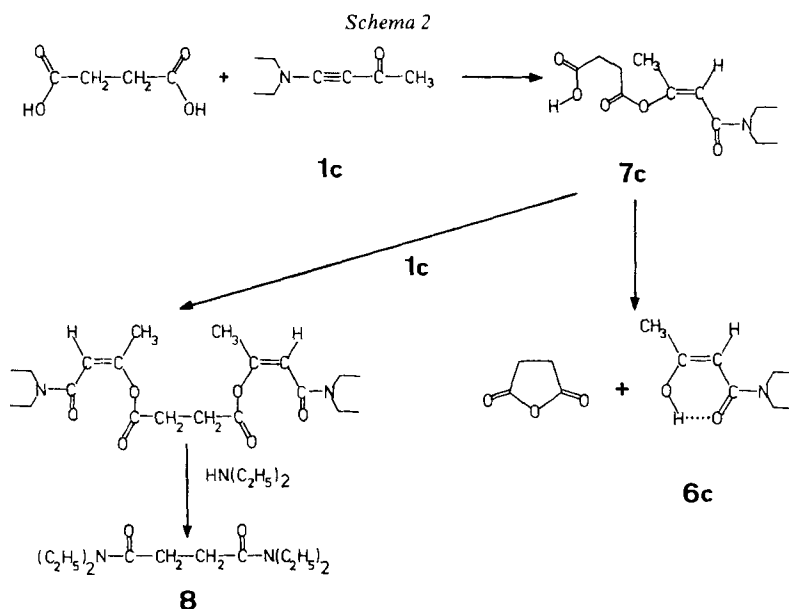
Aus Tabelle 4 geht hervor, dass «Push-Pull»-Acetylene als Dehydratisierungsmittel von Carbonsäuren und Aminen sehr geeignet sind: In allen untersuchten Fällen werden die Amide in sehr einfacher Eintopfreaktion unter schonenden Bedingungen in ausgezeichneten Ausbeuten gewonnen (Ausnahme: Bernsteinsäure).

**4. Synthese von Amid.** - 4.1. *Präparative Bemerkungen.* Normalerweise wird das Acetylen **1** in Tetrahydrofuran<sup>6)</sup> oder Dichlormethan vorgelegt und bei 0° mit einer Lösung der Carbonsäure versetzt<sup>7)</sup>, doch ist auch die umgekehrte Reihenfolge möglich<sup>8)</sup>. Nach wenigen Minuten ist die Umsetzung beendet. Der anfallende Enolester **4** wird nicht isoliert, sondern sogleich mit 1 Äquiv. Amin zum Amid **5** umgesetzt. Kinetische Messungen zeigen, dass die Geschwindigkeit des Acylierungsschrittes

6) Aprotische Lösungsmittel sind nicht Voraussetzung; z.B. ist zur Erhöhung der Löslichkeit der Reaktanden der Zusatz von Alkoholen möglich.

7) Diese Reihenfolge führt bei Inaminen oft zu störenden Nebenreaktionen [16].

8) Beim Umsatz schwerlöslicher Aminosäuren empfiehlt es sich, die Aminosäure vorzulegen und das «Push-Pull»-Acetylen zuzugeben [20].



ca. 5mal kleiner ist als diejenige der Carbonsäure-Addition ans «Push-Pull»-Acetylen. Da beide Reaktionsschritte genügend rasch verlaufen, können alle Acetylene der *Tabelle 1* zur Amid-Synthese eingesetzt werden<sup>9)</sup>.

Bei *N,N*-Dialkylamiden bereitet die Abtrennung des «Wasseraddukts» **6** keine Schwierigkeiten und geschieht durch einfache Chromatographie über basisches Aluminiumoxid. Der Trennschritt bietet bei *N*-Alkylamiden oft mehr Probleme, da bei der Chromatographie das Laufmittel von Fall zu Fall variiert werden muss. Hier bietet der Einsatz von **1i** Vorteile, da relativ leichtflüchtige Amide aus dem Reaktionsgemisch durch einfache Destillation sauber abgetrennt werden können.

**4.2. Ergebnisse.** Carbonsäuren und Amine lassen sich also mittels der Acetylene **1** in ausgezeichneten Ausbeuten in einer Eintopfreaktion unter schonenden Bedingungen zu Amidem verknüpfen (*Tab. 4*). Von Interesse ist die Tatsache, dass  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren wie Acrylsäure, Crotonsäure und Propiolsäure leicht umgesetzt werden, ohne dass das Amin beim Acylierungsschritt eine *Michael*-Addition eingeht.

Schwierigkeiten treten einzig beim Einsatz von Bernsteinsäure auf, deren Monoenolester **7c** sich in einer Nebenreaktion unter Abspaltung des «Wasseraddukts» **6c** zu Bernsteinsäureanhydrid umsetzen kann (*Schema 2*). Nach der Chromatographie beträgt die Ausbeute an *N,N,N',N'*-Tetraäthylsuccin diamid (**8**) 61% (bezogen auf die eingesetzte Säure) bzw. 73% (bezogen auf das eingesetzte Acetylen **1c**). Vermutlich liesse sich die Ausbeute an **8** durch Reduktion der Lebensdauer des Monoenolesters (hohe Acetylen-Konzentration) noch erheblich steigern.

<sup>9)</sup> Dagegen kann die Acylierungsgeschwindigkeit bei der Verknüpfung längerer Peptide oft recht klein werden. In solchen Fällen sind die Acetylene **1g-1i** oder sogar die Verbindungen **1b** und **1c** empfehlenswert!

**5. Versuch zur Synthese von Carbonsäureestern und -anhydriden.** - Wie *Viehe et al.* gezeigt haben, sind die aus Inaminen und Carbonsäuren bereiteten Enolester in der Lage, Alkohole zu Estern und Carbonsäuren zu Anhydriden zu acylieren. Dies ist im Falle der Enolester **4** nur unter sehr extremen Bedingungen möglich<sup>10)</sup>: Selbst bei mehrstündigem Erhitzen von Enolester/Alkohol-Gemischen unter Rückfluss findet keine Veresterung statt. Eine Katalyse mit Trichloressigsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder  $MgBr_2$  bringt auch beim Erhitzen in polaren Lösungsmitteln keinen Erfolg. Eine Reaktion tritt nur dann ein, wenn 1 Äquiv. Alkoholat eingesetzt wird; dagegen sind katalytische Mengen starker Basen nicht ausreichend.

Ebensowenig gelingt die Synthese von Carbonsäureanhydriden mittels «Push-Pull»-Acetylenen: Wird eine Lösung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on (**1i**) mit 2 mol-Äquiv. Essigsäure versetzt, so zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches selbst nach 10 Tagen bei 20° ein (1:1)-Gemisch von Essigsäure und Enolester **4i** an. Damit wird klar, dass die durch Säureaddition an «Push-Pull»-Acetylenen **1** bereiteten Enolester **4** sehr selektiv mit Aminofunktionen reagieren.

**6. Folgerungen im Hinblick auf die Synthese von Peptiden.** - Da Alkohole [4], Phenole [13] und Amine [27] nur unter wesentlich energischeren Bedingungen als Carbonsäuren mit «Push-Pull»-Acetylenen reagieren, sind ideale Voraussetzungen zur Addition polyfunktioneller Carbonsäuren [17], insbesondere auch polyfunktioneller Aminosäuren [1] [17] [18] gegeben. Andererseits setzen sich die dabei gebildeten Enolester **4** leicht und in hohen Ausbeuten mit Aminen zu Amidinen um (Kap. 4), wobei aufgrund der Ergebnisse von Kap. 5 beim Verwenden von polyfunktionellen Aminen oder Aminosäuren eine ausgeprägte Selektivität zu erwarten ist. Die sehr günstigen Eigenschaften sowohl der Acetylene **1** als auch der Enolester **4** berechtigen zur Erwartung, dass «Push-Pull»-Acetylene **1** sehr gute und selektive Peptid-Reagenzien sind.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekte Nr. 2.108-0.74 und 2.517-0.76) für die Unterstützung der Arbeit.

#### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** - Zur Synthese von «Push-Pull»-Acetylenen, s. [4] [25]. Weitere allgemeine Angaben in [25].

**1. Enolester **4** aus «Push-Pull»-Acetylenen **1** und Essigsäure.** - 1.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift.* In einem 50-ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Eisbad, Tropftrichter, Thermometer und  $N_2$ -Überleitung werden 5 mmol «Push-Pull»-Acetylen **1** in 5 ml abs. Dichlormethan oder Äther gelöst. Dazu wird innerhalb von 20 Min. bei 0° eine Lösung von 300 mg (5 mmol) Essigsäure in 2 ml abs. Dichlormethan oder Äther getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 0° wird auf RT. erwärmt und noch 1 Std. weitergerührt. Nach Eindampfen im RV. bei 20°/5 Torr wird bei  $10^{-2}$  Torr getrocknet. Eine NMR.-Kontrolle zeigt, dass der Enolester **4** in reiner Form vorliegt. Zur Charakterisierung und für Konkurrenzversuche wird aus AcOEt umkristallisiert oder im Kugelrohr destilliert.

<sup>10)</sup> Dagegen reagiert die aktivierte Acylgruppe der Enolester **4** sehr leicht mit 2 Äquiv. *Grignard*-Reagens zu tertiären Alkoholen. Ferner wird der aus Benzoesäure und **1b** gewonnene Enolester von  $LiAlH_4$  in hoher Ausbeute zu Benzylalkohol reduziert.

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

1.2. (Z)-3-Acetoxy-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)crotonamid (**4d**). Aus 665 mg (4 mmol) 4-(4'-Methyl-1'-piperazinyl)-3-butin-2-on (**1d**) in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 240 mg (4 mmol) Essigsäure in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Nach dem Eindampfen und nach Kugelrohrdestillation bei 90°/10<sup>-4</sup> Torr 860 mg (95%) **4d** als blassgelbes, hochviskoses Öl, das sich allen Versuchen zur Kristallisation widersetzt, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4993<sup>1)</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (226,28) Ber. M<sup>+</sup> 226,1317 Gef. M<sup>+</sup> 226,1318 (MS.)

1.3. (Z)-3-Acetoxy-N,N-dimethyl-3-phenylacrylamid (**4e**). Aus 866 mg (5 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propin-1-on (**1e**) und 300 mg (5 mmol) Essigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1143 mg (98%) gelbes, hochviskoses Öl, das erst nach Zugabe von wenig AcOEt/Petroläther 1:1 allmählich kristallisiert. Nach dem Eindampfen gelbes kristallines Rohprodukt mit Smp. 65°. Zur Umkristallisation wird in 2 g AcOEt unter leichtem Erwärmen gelöst, in einer Vierhalsfritte [34] bei 0° geimpft, bei -70° abgenutscht und mit wenig kaltem AcOEt und anschliessend Äther gewaschen: Nach dem Trocknen 1014 mg (87%) **4e** als weisse Kristalle, Smp. 65,5-66,5<sup>o12</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (233,27) Ber. C 66,94 H 6,48 N 6,00% Gef. C 66,86 H 6,56 N 6,08%

1.4. (Z)-3-Acetoxy-N,N-diäthyl-3-phenylacrylamid (**4f**). Aus 1,006 g (5 mmol) 3-Diäthylamino-1-phenyl-2-propin-1-on (**1f**) und 300 mg (5 mmol) Essigsäure in Äther: 1293 mg (99%) gelbes, hochviskoses Öl, das nicht kristallisiert werden kann. Kugelrohrdestillation bei 90-110°/ca. 10<sup>-4</sup> Torr ergibt 1150 mg (88%) **4f** als blassgelbes, hochviskoses Öl<sup>12)</sup>.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (261,32) Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 69,08 H 7,45 N 5,51%

1.5. (Z)-3-Acetoxy-N,N-dimethyl-3-(4-nitrophenyl)acrylamid (**4g**). Aus 1091 mg (5 mmol) 3-Dimethylamino-1-(4-nitrophenyl)-2-propin-1-on (**1g**) und 300 mg (5 mmol) Essigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1377 mg (99%) braune Kristalle mit Smp. 96-98°. Umkristallisation aus AcOEt bei -70° in einer Vierhalsfritte [34] ergibt 1252 mg (90%) **4g** als hellbraune Kristalle mit Smp. 100-101<sup>o12)</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (278,26) Ber. C 56,11 H 5,07 N 10,07% Gef. C 56,24 H 5,15 N 10,13%

1.6. (Z)-3-Acetoxy-3-(4-chlorphenyl)-N,N-dimethylacrylamid (**4h**). Aus 1038 mg (5 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propin-1-on (**1h**) und 300 mg (5 mmol) Essigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1325 mg (99%) braune Kristalle mit Smp. 84-86°. Umkristallisation aus AcOEt ergibt 1191 mg (89%) **4h** als blassbraune Kristalle mit Smp. 86-87<sup>o12)</sup>.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> (267,71) Ber. C 58,32 H 5,27 N 5,23% Gef. C 58,44 H 5,39 N 5,30%

1.7. (Z)-3-Acetoxy-3-(4-chlorphenyl)-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)acrylamid (**4i**). Aus 1314 mg (5 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on (**1i**) und 300 mg (5 mmol) Essigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1582 mg (98%) gelbes, hochviskoses Öl, das erst beim Versetzen mit etwas AcOEt/Petroläther 1:1 nach einigen Tagen bei -60° kristallisiert. Umkristallisation aus AcOEt bei -70° in einer Vierhalsfritte [34] ergibt 1404 mg (87%) **4i** als gelbe Kristalle mit Smp. 41-42°. Die Kristalle enthalten Spuren des Lösungsmittels, das nur durch Schmelzen entfernt werden kann<sup>12)</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (322,79) Ber. C 59,54 H 5,93 N 8,68% Gef. C 59,35 H 5,82 N 8,76%

1.8. (Z)-3-Acetoxy-3-(4-dimethylaminophenyl)-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)acrylamid (**4k**). Aus 1357 mg (5 mmol) 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3-(4'-methyl-1'-piperazinyl)-2-propin-1-on (**1k**) und 300 mg (5 mmol) Essigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1607 mg (97%) braungelbe Kristalle mit Smp. 76-78°. Zur Umkristallisation wird in einer Vierhalsfritte [34] unter leichtem Erwärmen in AcOEt/Äther 1:1 gelöst, bei 0° angeimpft, bei -70° kristallisiert, mit wenig AcOEt und Äther bei -70° gewaschen und bei 40°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: 1485 mg (88%) **4k** als gelbe Kristalle mit Smp. 80-81<sup>o12)</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (331,42) Ber. C 65,23 H 7,60 N 12,68% Gef. C 65,25 H 7,62 N 12,61%

**2. Relative Reaktivität der Enolester 4 beim Umsatz mit Aziridin.** - 2.1. Konkurrenz von **4g** und **4h**. In einem NMR.-Röhrchen wird ein Gemisch von 55,6 mg (0,2 mmol) **4g** und 53,5 mg (0,2 mmol) **4h** in CDCl<sub>3</sub> gelöst. Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum wird das Verhältnis der Vinylprotonen bei 6,58 (p-NO<sub>2</sub>-Derivat) bzw. 6,41 ppm (p-Cl-Derivat) zu 1:1 bestimmt. Dann werden ca. 8,6 mg (0,2 mmol) Aziridin möglichst genau ins NMR.-Röhrchen eingewogen. Es wird geschüttelt und nach ca. 5 Min. ein <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum aufgenommen.

<sup>1)</sup> Spektroskopische Daten: [19].

<sup>12)</sup> Spektroskopische Daten: [18].

2.2. *Konkurrenz von 4e und 4g.* Nach 2.1 wird ein Gemisch von 46,6 mg (0,2 mmol) **4e** und 55,6 mg (0,2 mmol) **4g** in  $\text{CDCl}_3$  mit 8,6 mg (0,2 mmol) Aziridin umgesetzt und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

2.3. *Konkurrenz von 4i und 4k.* Nach Vorschrift 1.1 werden 96 mg (1,6 mmol) Essigsäure zu einem Gemisch von 210,2 mg (0,8 mmol) **4i** und 217,1 mg (0,8 mmol) **4k** gegeben. Nach dem Eindampfen i.V. wird das Enolestergemisch **4i/4k** mit  $\text{CDCl}_3$  in ein NMR.-Röhrchen gespült, auf das nötige Mindestvolumen eingengt und das Verhältnis der Vinylprotonen bei 6,49 (*p*-Cl-Derivat) bzw. 6,30 ppm (*p*-Dimethylamino-Derivat) zu 1:1 bestimmt. Dann wird wie in 2.1 mit ca. 34,5 mg (0,8 mmol) Aziridin umgesetzt und NMR.-spektroskopisch untersucht.

### 3. Verknüpfung von Carbonsäuren und Aminen mittels «Push-Pull»-Acetylenen. 1. - 3.1. Variante 1.

3.1.1. *Allgemeine Arbeitsvorschrift.* In einem 50-ml-Dreihals-Rundkolben mit Magnetrührer, Tropftrichter, Thermometer und  $\text{N}_2$ -Überleitung wird eine Lösung von 697 mg (5 mmol) 4-Diäthylamino-3-buten-2-on (**1c**) oder 550 mg (5 mmol) 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (**1b**) in ca. 5 ml abs. THF bei 0° mit einer Lösung von 5 mmol Carbonsäure in 2-3 ml THF während 20 Min. versetzt. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei 0° wird auf RT. erwärmt und noch 2 Std. gerührt. Es wird eine kleine Probe entnommen und im RV. i.V. eingedampft. Lösungsmittelsuren werden mit wenig  $\text{CCl}_4$  abgedampft. Dann wird mittels  $^1\text{H-NMR}$  geprüft, ob sich der Enolester **4** gebildet hat, und die Probe wieder ins Reaktionsgefäß gegeben. Sodann werden bei 0° während 20-30 Min. 5 mmol des entsprechenden Amins zugetropft. Nach 30 Min. bei 0° wird auf RT. erwärmt und 3 Std. gerührt. Das Gemisch wird im RV. eingedampft und auf einer 25 cm langen Säule (Innendurchmesser 2 cm) über Aluminiumoxid basisch (Akt. I) mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert. Die eluierten Amide werden umkristallisiert oder i. HV. in eine gekühlte Vorlage destilliert.

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

3.1.1. *Diäthylamide.* - *N,N-Diäthylacetamid.* Aus je 5 mmol **1b**, Essigsäure und Diäthylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:3 und Kugelrohrdestillation bei  $25-40^\circ/10^{-2}-10^{-3}$  Torr: 519 mg (90%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4375^{12}$ .

*N,N-Diäthylpropionamid.* Aus je 5 mmol **1b**, Propionsäure und Diäthylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:2 und Kugelrohrdestillation bei  $\text{RT.}/10^{-2}-10^{-3}$  Torr: 576 mg (89%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4400^{12}$ .

*N,N-Diäthylacrylamid.* Aus je 5 mmol **1b**, Acrylsäure und Diäthylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4 und Kugelrohrdestillation bei  $20-40^\circ/10^{-2}-10^{-3}$  Torr: 553 mg (87%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4642^{12}$ .

*N,N-Diäthylcrotonamid.* Aus je 5 mmol **1b**, Crotonsäure und Diäthylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4 und Kugelrohrdestillation bei  $\text{RT.}/10^{-2}-10^{-3}$  Torr: 674 mg (95%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4731^{12}$ .

*N,N,N',N'-Tetraäthylsuccinidamid.* 697 mg (5 mmol) **1c** werden mit soviel Bernsteinsäure (354,3 mg, 3 mmol) versetzt, bis kein überschüssiges **1c** mehr vorliegt. Das Gemisch wird mit 493,2 mg (6 mmol) Diäthylamin versetzt. Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4 liefert 445 mg Rohprodukt. Kugelrohrdestillation bei  $\text{RT.}/10^{-4}$  Torr ergibt 418 mg (61% bez. Bernsteinsäure, 73% bez. **1c**) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4812^{12}$ .

3.1.2. *Isopropylamide.* Nach Zugabe des Isopropylamins wird 4 Std. bei RT. gerührt.

*N-Isopropylacetamid.* Aus je 5 mmol **1b**, Essigsäure und Isopropylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:10 und Kugelrohrdestillation bei  $\text{RT.}/ca. 10^{-3}$  Torr: 479 mg (95%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4348^{12}$ .

*N-Isopropylpropionamid.* Aus je 5 mmol **1b**, Propionsäure und Isopropylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:50 und Kugelrohrdestillation bei  $20-40^\circ/10^{-2}-10^{-3}$  Torr: 572 mg (92%) farblose Nadeln mit Smp. 46-47 $^{12}$ .

*N-Isopropylacrylamid.* Aus je 5 mmol **1c**, Acrylsäure und Isopropylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4 und Eindampfen wird das blassgelbe Öl mit Petroläther (Sdp. 50-80°) versetzt, auf -20° gekühlt und abgenutscht: 500 mg (88%) farblose Kristalle mit Smp. 64-65 $^{12}$ .

*N-Isopropylcrotonamid.* Aus je 5 mmol **1c**, Crotonsäure und Isopropylamin. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:2, Abdampfen und Umkristallisation aus Petroläther (-20°): 560 mg (89%) blassgelbe Kristalle mit Smp. 89-90 $^{12}$ .

*N-Isopropylpropiolamid.* Aus je 5 mmol **1c**, Propiolsäure und Isopropylamin. Nach der Säurezugabe wird 2 Std. bei 0° gerührt und nicht auf RT. erwärmt. Nach Chromatographie mit  $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:2,



Abdampfen und Umkristallisation aus Petroläther (Sdp. 50–80°) bei –20°: 495 mg (89%) farblose Kristalle mit Smp. 72–73°<sup>12</sup>).

3.2. *Variante 2. Allgemeine Arbeitsvorschrift.* Gleich wie unter Variante 1, wobei aber 5 mmol «Push-Pull»-Acetylen **1** in ca. 4 ml abs. THF anstatt von 5 mmol Dialkylaminoketon **1c** oder **1b** in 5 ml THF eingesetzt werden und zur Bildung von **4** nur 1 Std. statt 2 Std. bei RT. gerührt wird. Das Amid wird statt durch Säulenchromatographie direkt aus dem Rohprodukt durch Abdestillieren abgetrennt.

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

N,N-Diäthylacetamid mittels **1i**. Aus je 5 mmol **1i**, Essigsäure und Diäthylamin. Nach Kugelrohrdestillation bei 40°/ca. 10<sup>-2</sup> Torr: 539 mg (94%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4372^{12}$ ).

N,N-Diäthylacetamid mittels **1d**. Aus je 4 mmol **1d**, Essigsäure und Diäthylamin. Nach dem Eindampfen im RV. bei 20°/14 Torr und Kugelrohrdestillation bei 30°/10<sup>-2</sup> Torr: 451 mg (97,8%) farbloses Öl,  $n_D^{20} = 1,4377^{12}$ ).

4. **Erfolgreiche Versuche zur Synthese von Carbonsäureestern und -anhydriden mittels «Push-Pull»-Acetylenen.** - S. [18].

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni & U. Lienhard, *Chimia* 32, 214 (1978).
- [2] M. Neuenschwander, U. Lienhard, H.-P. Fahrni & B. Hurni, *Chimia* 32, 212 (1978).
- [3] K. Hafner & M. Neuenschwander, *Angew. Chem.* 80, 443 (1968); *ibid. Int. Ed.* 7, 459 (1968).
- [4] H.-J. Gais, K. Hafner & M. Neuenschwander, *Helv.* 52, 2641 (1969).
- [5] R. Gompper & G. Seybold, *Angew. Chem.* 80, 804 (1968); *idem*, in 'Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity', Proc. internat. Symposium, Jerusalem 1970, S. 215.
- [6] M. Neuenschwander & A. Niederhauser, *Chimia* 22, 491 (1968); *idem. Helv.* 53, 519 (1970).
- [7] 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).
- [8] M. E. Kühne & P. J. Sheeran, *J. org. Chemistry* 33, 4406 (1968).
- [9] G. Himbert & M. Regitz, *Synthesis* 10, 571 (1972).
- [10] H.-J. Gais & K. Hafner, *Tetrahedron Letters* 1970, 5101; *idem*, *Heterocycles* 4, 1921 (1976).
- [11] M. Neuenschwander & K. Hafner, *Angew. Chem.* 80, 444 (1968); *ibid. Int. Ed.* 7, 460 (1968).
- [12] A. Niederhauser & M. Neuenschwander, *Helv.* 56, 1318 (1973).
- [13] A. Niederhauser & M. Neuenschwander, *Helv.* 56, 1331 (1973).
- [14] A. Niederhauser, G. Bart & M. Neuenschwander, *Helv.* 56, 2427 (1973).
- [15] R. B. Woodward & R. A. Olofson, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1007 (1961); *idem*, *Tetrahedron Suppl.* Nr. 7, 415 (1966).
- [16] W. Steglich, G. Höfle, W. König & F. Weygand, *Chem. Ber.* 101, 308 (1968).
- [17] H.-J. Gais & T. Lied, *Angew. Chem.* 90, 283 (1978).
- [18] U. Lienhard, Dissertation, Bern, April 1977.
- [19] H.-P. Fahrni, Dissertation, Bern, November 1977.
- [20] M. Neuenschwander, H.-P. Fahrni & U. Lienhard, *Helv.* 61, 2437 (1978).
- [21] R. Buyle & H. G. Viehe, *Angew. Chem.* 76, 572 (1964); F. Weygand, W. König, R. Buyle & H. G. Viehe, *Chem. Ber.* 98, 3632 (1965).
- [22] H. G. Viehe, R. Fuks & M. Reinstein, *Angew. Chem.* 76, 571 (1964).
- [23] R. B. Woodward, R. A. Olofson & H. Mayer, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1010 (1961); *Tetrahedron Suppl.* Nr. 8, 321 (1966).
- [24] R. B. Woodward & D. J. Woodman, *J. org. Chemistry* 34, 2742 (1969).
- [25] U. Lienhard, H.-P. Fahrni & M. Neuenschwander, *Helv.* 61, 1609 (1978).
- [26] C. Rentsch, M. Slongo, W. Stadelmann & M. Neuenschwander, *Chimia* 27, 70 (1973).
- [27] A. Niederhauser, A. Frey & M. Neuenschwander, *Helv.* 56, 944 (1973); M. Neuenschwander & P. Bigler, *Helv.* 56, 955 (1973).
- [28] 'Handbook of Chemistry and Physics', 52<sup>nd</sup> Edition, Chemical Rubber Company, 1971–72.
- [29] M. V. Lock & B. F. Sagar, *J. chem. Soc. B* 1966, 690.
- [30] W. P. Ratchford, J. H. Lengel & C. H. Fisher, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 647 (1949).
- [31] H. Plaut & J. J. Ritter, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 4076 (1951).
- [32] K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* 1946, 45.
- [33] G. Cavallini & F. Mazzuchi, *Farm. Sci. e Tec.* 5, 681 (1950); *Chem. Abstr.* 45, 3997g (1951).
- [34] W. K. Schenk, R. Kyburz & M. Neuenschwander, *Helv.* 58, 1099 (1975).