132. Die Addition von Säuren an Alkinderivate mit Push-pull-Gruppen[1],[2])

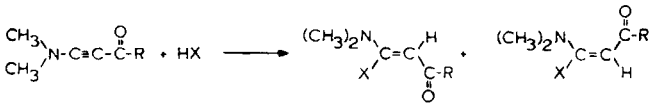
von **Andreas Niederhauser** und **Markus Neuenschwander**

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

(30. III. 73)

Summary. The addition of proton acids as HF, HCl, HBr, HOAc and phenol to alkyne-derivatives of the type $(CH_3)_2N—C\equiv C—CO—R$ (**1**) yielding the adducts **2** to **6** is investigated. The stereochemical course of the reaction is mainly influenced by the structure of the alkyne **1**. Kinetic investigations show that the rate of the third-order-reaction increases from **1a** (R=H) to **1b** (R = CH_3) and **1c** (R = OCH_3) and decreases drastically in polar solvents. According to these results a reaction mechanism is outlined and discussed.

Einleitung. – Orientierende Versuche [5] [2] zeigten, dass sich die Addukte von Halogenwasserstoffsäuren und Essigsäure an Alkine mit Push-pull-Gruppen (**1**) [6] durch eine hohe Reaktivität auszeichnen und Umlagerungen zu Säureamiden [5]–[6] eingehen. Eine Untersuchung des sterischen Verlaufs und des Mechanismus dieser Reaktion [3] [7] erforderte Angaben über die Stereochemie der Addition von Elektrophilen und Nucleophilen [8] an die Alkine **1**.



(**1**) **Z** **E**

a R = H
b R = CH_3
c R = OCH_3

2 X = F
3 X = Cl
4 X = Br
5 X = OAc
6 X = OC_6H_5

Präparative Ergebnisse. – Die Alkinderivate **1a**, **1b** und **1c** reagieren mit Säuren wie HF, HCl, HBr und Carbonsäuren unter schonenden Bedingungen (–50°), wobei die Addukte **2** bis **6** mit guter Ausbeute gebildet werden. In vielen Fällen (**3** bis **5**) verlaufen die Umsetzungen annähernd quantitativ, doch wird die Isolierung der Verbindungen **3** bis **5** durch ihre hohe Reaktivität erschwert: So entziehen sich die Addukte von Carbonsäuren an Dimethylaminopropinal (**1a**) und 4-Dimethylamino-but-3-in-2-on (**1b**) einem spektroskopischen Nachweis: Selbst bei Tieftemperaturexperimenten (–40°) zeigen die Reaktionslösungen im NMR.-Spektrum nur noch die Signale der durch Umlagerung gebildeten 3-Acyloxy-acrylsäureamide bzw.

[1]) 7. Mitteilung über substituierte Aminoacrylderivate. 6. Mitteilung: [1].

[2]) Über Teile dieser Arbeit wurde in den vorläufigen Mitteilungen [2] und [3] sowie im Autoreferat [4] auszugsweise berichtet.

3-Acyloxy-crotonsäureamide. Etwas höhere Temperaturen (0 bis 20°) sind bei der Umsetzung von Phenol[3]) mit den Alkinderivaten **1** erforderlich, die entstehenden Verbindungen **6** weisen keine Umlagerungstendenz auf.

Konfiguration der Addukte 2 bis 6. – Die Konfiguration der Addukte **2** bis **6** kann NMR.-spektroskopisch bestimmt werden. Bei der Addition von HF bereitet die Klärung des Additionsverlaufs keine Mühe, da sich die Kopplungen zwischen Wasser-

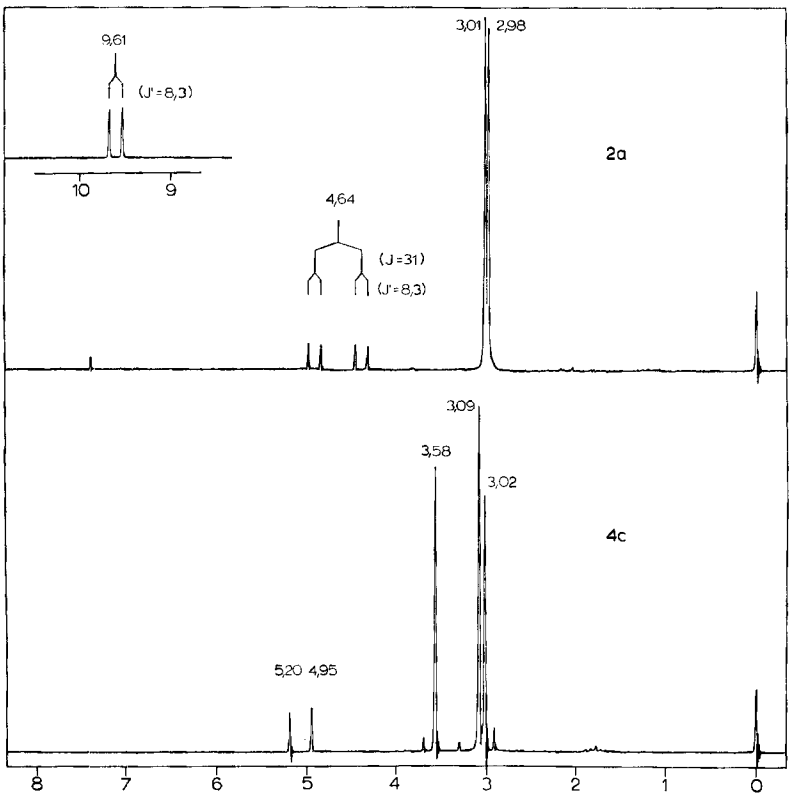


Fig. 1. *NMR.-Spektren von Z-3-Fluor-3-dimethylamino-acrolein* (**2a**, oben) *und Z/E-3-Brom-3-dimethylamino-acrylsäuremethylester* (**4c**)[4])[5]) (Fig. 1, unten)

stoff und Fluor für *cis*- (1–8 Hz) und *trans*-Anordnungen[5]) (12–40 Hz) charakteristisch unterscheiden: Im NMR.-Spektrum von 3-Fluor-3-dimethylamino-acrolein (Fig. 1, oben) erzeugt das Olefin-Proton an C(2), das infolge des Einflusses der Dimethylaminogruppe bei hohem Feld liegt, ein Dublett von Dubletten bei 4,64 ppm. Die

[3]) Konkurrenzversuche und kinetische Experimente (vgl. diese Mitt.) zeigen, dass sich Phenol gegenüber den Alkinderivaten **1** als Säure verhält.

[4]) *Z/E*-Gleichgewicht bei 37°.

[5]) Die Präfixe *Z* und *E* betreffen die Konfiguration der Addukte, die Bezeichnungen *cis* und *trans* die Additionsrichtung der Säure HX bzw. die gegenseitige Lage von H und X.

kleine Kopplung von 8,3 Hz ist der Spin-Spin-Wechselwirkung mit dem Aldehyd-Proton zuzuschreiben, während die grosse Kopplung von 31 Hz die *trans*-Lage von Fluor und Wasserstoff anzeigt. In allen andern Fällen sind Kern-*Overhauser*-Experimente notwendig[6]: Das NMR.-Spektrum von 3-Brom-3-dimethylamino-acrylsäuremethylester (**4c**, Fig. 1, unten)[4] beweist, dass ein *Z*/*E*-Isomerengemisch vorliegt, indem die Signale je zweier Vinylprotonen (5,20 und 4,95 ppm) und Dimethylaminogruppen (3,02 und 3,09 ppm) erkennbar sind, während die Methoxycarbonylgruppen zufällig magnetisch äquivalent sind. Bestrahlt man die Signale der Dimethylaminogruppen mit einer zusätzlichen Radiofrequenz, so erhält man einen deutlichen Anstieg der Intensität des Singuletts bei 4,95 ppm um 20%, während das Signal bei 5,20 ppm nur wenig (4%) zunimmt. Somit kann das Singulett bei 4,95 ppm dem Vinylproton von *Z*-**4c** zugeordnet werden, da in dieser Verbindung die Dimethylaminogruppe in grösserer Nähe zum Vinylproton steht.

Sterischer Verlauf der Addition von Säuren. – Die Erfahrung lehrt, dass bei der Bestimmung der Stereochemie der Addition von Nucleophilen und Elektrophilen an Alkine Vorsicht geboten ist, wenn bei der Reaktion Enamin-carbonylsysteme gebildet werden [10]: Widersprüche bei der Addition von Aminen an Propiolsäureester und Acetylendicarbonsäureester konnten dadurch erklärt werden, dass säurekatalytisch sehr leicht *cis*/*trans*-Isomerisierungen eintreten [11]. Bei einigen 3,3-Bis-dialkylamino-acrylsäurederivaten verläuft die Rotation um die C=C-Bindung selbst unter Säureausschluss bereits so rasch, dass die NMR.-Signale von *Z*/*E*-Isomeren bei Raumtemperatur koaleszieren [8].

Der sterische Verlauf der Addition von Säuren kann durch Tieftemperatur-NMR.-Messungen geklärt werden, während bei Raumtemperatur in vielen Fällen bereits *Z*/*E*-Gleichgewichte vorliegen[7], die sich von der unter kinetischer Kontrolle erhaltenen Isomerenverteilung oft stark unterscheiden: So sind *E*-**5c** und *Z*-**5c** bei –30° zu gleichen Anteilen vorhanden, während bei 37° im NMR.-Spektrum nur das *Z*-Isomere nachgewiesen werden kann.

Tabelle 2 zeigt, dass die Addition von Säuren an Alkine mit Push-pull-Gruppen in erster Näherung von der Struktur des Alkinderivats abhängt: Bei Dimethylaminopropinal (**1a**) tritt innerhalb der NMR.-Genauigkeit *trans*-Addition ein. Bei 4-Dimethylaminobut-3-in-2-on (**1b**) dominiert das *trans*-Addukt, doch können oft geringe Anteile an *cis*-Addukt nachgewiesen werden, während bei Dimethylaminopropiolsäuremethylester (**1c**) *cis*- und *trans*-Addukt meist in ähnlichem Ausmass gebildet werden.

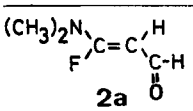
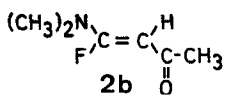
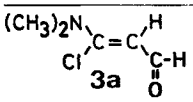
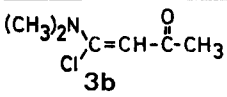
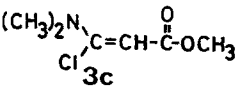
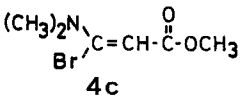
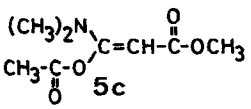
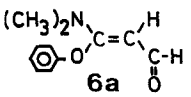
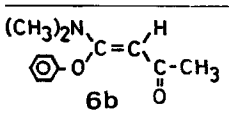
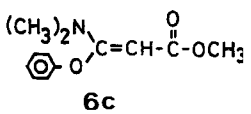
Konkurrenzversuche. – Die Abhängigkeit der Additionsgeschwindigkeit vom Alkin **1** kann durch Konkurrenzversuche abgeschätzt werden: Bietet man einer Säure einen Überschuss je eines Äquivalents zweier Alkine an, so kann man durch Analyse des NMR.-Spektrums des Reaktionsgemischs unter Annahme einer Reaktion 3. Ord-

---

[6] Unsere Erfahrungen zeigen, dass die Regel von *Simon* [9] zur Abschätzung der Signallage von Vinylprotonen bei Enamin-carbonyl-systemen oft unzuverlässig ist. Die grössten Abweichungen treten bei 3,3-Bis-dialkylamino-acrylsystemen [8] auf.

[7] Die früher gemachten Angaben [2] sind korrekt und entsprechen dem *Z*/*E*-Gleichgewicht in CCl_4.

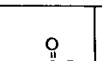
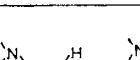
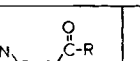
Tabelle 1. *Daten der Addukte* **2** *bis* **6** *von Säuren an die Alkinderivate* **1**[8])

Verbindung	NMR. δ (ppm)	IR 1800–1580 cm^{-1}	UV. (CH_2Cl_2) λ_{max} (ε)
 **2a**	9,61/*d* (*J* = 8,3)/1 H 4,64/2*d* (*J* = 31; *J'* = 8,3)/1 H 3,01/*s* + 2,98/*s*/6 H ($CDCl_3$)	1660 (m–s) sh 1619 (s) (CH_2Cl_2)	278
 **2b**	4,62/*d* (*J* = 35)/1 H 2,98/*s* + 2,95/*s*/6 H 2,23/*s* + 2,17/*s*/3 H ($CDCl_3$)	1643 (s) 1601 (m–s) (CH_2Cl_2)	278
 **3a**	9,55/*d* (*J* = 7)/1 H 5,14/*d* (*J* = 7)/1 H 3,16/*s*/6 H (CCl_4)	1651 (s) 1597 (s) (CCl_4)	297
 **3b**	**Z**: 5,20/*s*/1 H; 3,08/*s*/6 H; 2,05/*s*/3 H **E**: 5,30/*s*/1 H; 3,07/*s*/6 H; 1,98/*s*/3 H (CCl_4)	1663 (s) 1638 (s) sh (CCl_4)	298
 **3c**	**Z**: 4,76/*s*/1 H; 3,56/*s*/3 H; 3,04/*s*/6 H **E**: 4,88/*s*/1 H; 3,56/*s*/3 H; 3,04/*s*/6 H (CCl_4)	1710 (s) 1584 (s) (CCl_4)	280
 **4c**	**Z**: 4,95/*s*/1 H; 3,58/*s*/3 H; 3,09/*s*/6 H **E**: 5,20/*s*/1 H; 3,58/*s*/3 H; 3,02/*s*/6 H (CCl_4)	[9])	[9])
 **5c**	**Z**: 4,33/*s*/1 H; 3,53/*s*/3 H; 2,90/*s*/6 H; 2,29/*s*/3 H (CCl_4)	1788 (s) 1702 (s) 1667 (m–s) 1618 (vs) (CCl_4)	274
 **6a**	9,28/*d* (*J* = 8)/1 H 7,5–6,8/*m*/5 H 4,76/*d* (*J* = 8)/1 H 2,88/*s*/6 H (CCl_4)	1645 (m–s) 1608 (s) 1590 (s) (CCl_4)	290 (34300)
 **6b**	7,5–6,8/*m*/5 H 4,64/bs/1 H 2,87/*s*/6 H 1,88/*s*/3 H (CCl_4)	1647 (s) 1607 (s) 1589 (s) (CCl_4)	290 (24900)
 **6c**	**Z**: 7,4–6,7/*m*/5 H; 4,33/*s*/1 H; 3,36/*s*/3 H; 2,83/*s*/6 H **E**: 7,4–6,7/*m*/5 H; 3,91/*s*/1 H; 3,45/*s*/3 H; 2,99/*s*/6 H (CCl_4)	1710 (s) 1688 (m–s) sh 1610 (s) (CCl_4)	274 (27000)

[8]) Massenspektren vgl. exp. Teil.

[9]) **1**-freies **4c** ist thermisch sehr instabil.

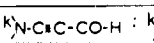
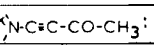
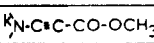
Tabelle 2. *Sterischer Verlauf der Addition von Säuren*[10])

	HX			Gesamtausbeute (%)
H	HF	> 98	< 2	65
	HCl	> 98	< 2	> 80
	HBr	> 98	< 2	
	HOAc [11])	nicht nachweisbar		
	HOC_6H_5	> 98	< 2	89
CH_3	HF	~95	~5	61
	HCl	ca. 85 [12])	ca. 15 [12])	> 80
	HBr	nicht nachweisbar		
	HOAc [11])	nicht nachweisbar		
	HOC_6H_5	~95	~5	88
OCH_3	HF	keine definierte Addition		
	HCl	35	65	> 70
	HBr	40	60	> 70
	HOAc	ca. 50 [12])	ca. 50 [12])	> 80
	HOC_6H_5	88	12	92

nung die in Tabelle 3 wiedergegebenen relativen Reaktionsgeschwindigkeiten ermitteln.

Bei der Säureaddition reagiert der Ester **1c** schneller als das Keton **1b**, und dieses wiederum schneller als der Aldehyd **1a**, wobei Essigsäure selektiver wirkt als HCl.

Tabelle 3. *Reaktivitätsreihe der Alkinderivate* **1** *beim Umsatz mit Säuren und Phenol (Tetrahydrofuran, 25°)*

Säure	 :  : 
HCl	0,5 : 0,9 : 1
HOAc [13])	0,06 : 0,3 : 1
$HO\text{-}C_6H_5$	0,3 : 0,4 : 1

[10]) Ermittelt durch Zugabe einer Lösung der Säure bzw. des Phenols in $CDCl_3$ zu vorgelegtem Alkin-Überschuss in $CDCl_3$ bei $-50°$ bzw. $-20°$ und Aufnahme des NMR.-Spektrums bei $-30°$. Infolge seiner basischen Eigenschaften verhindert überschüssiges **1** die säurekatalytisch sehr leicht eintretende Umlagerung der Addukte.

[11]) Analog verhalten sich Ameisensäure, Propionsäure, Buttersäure, Benzoesäure und Trifluoressigsäure. Die Addition verläuft annähernd quantitativ, da die Folgeprodukte (3-Acyloxy-acrylsäure-dimethylamide bzw. -crotonsäure-dimethylamide) mit Ausbeuten von 89 bis 98% isoliert werden können.

[12]) Wegen ähnlicher Lage der Vinylprotonensignale ist die Integrammgenauigkeit relativ klein.

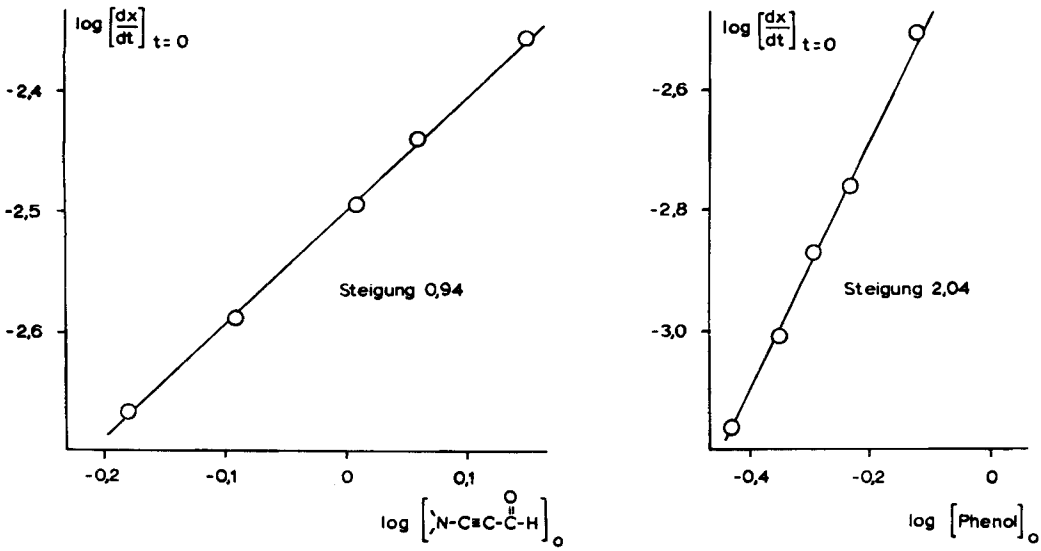
[13]) Bei der Addition von Essigsäure an **1a** und **1b** werden die in rascher Folgereaktion annähernd quantitativ gebildeten 3-Acetoxy-acrylsäure-dimethylamide bzw. -crotonsäure-dimethylamide analysiert.

Dieselbe Reaktivitätsreihe zeigt Phenol, das sich also – im Gegensatz zu aliphatischen Alkoholen [8] – als Säure verhält[14]).

Die Diskrepanz der Reaktivitätsreihe der Alkine **1** mit Säuren im Vergleich zu derjenigen von Aminen [8] – rasche Reaktion des Aldehyds **1a**, langsame Reaktion des Esters **1c** – gibt bereits einen Hinweis darauf, dass der Mechanismus der Addition von Säuren und Phenol an **1** anders verlaufen muss als derjenige der Addition von Aminen und aliphatischen Alkoholen.

Reaktionsordnung. – Für kinetische NMR.-Untersuchungen erweist sich die Reaktion von Phenol[15]) mit Dimethylaminopropinal **1a** in Aceton[16]) als geeignet, wobei die Methode der Anfangsgeschwindigkeiten aussichtsreich erscheint[17]) [12].

In Fig. 2*A* ist der Logarithmus der Anfangsgeschwindigkeit gegen den Logarithmus der Startkonzentration an **1a** bei konstanter Phenolkonzentration aufgetragen.



A. $[Phenol]_0$ = konst. = 0,77 M *B*. $[\mathbf{1a}]_0$ = konst. = 1,01 M

Fig. 2. *Bestimmung der Reaktionsordnung der Addition von Phenol an Dimethylaminopropinal* (**1a**) (*Aceton, 37°*)

[14]) Mit diesen Messungen wird die früher [2] auf Grund des Umsatzes von HF mit **1** vermutete Reaktivitätsreihe **1a** ⩾ **1b** > **1c** – zumindest für die Addition von HCl, HOAc und HOC_6H_5 – widerlegt.

[15]) Die grosse Additionsgeschwindigkeit von HCl, HBr und HOAc macht eine NMR.-Untersuchung dieser Reaktionen unmöglich. UV.-Messungen kommen deshalb nicht in Frage, weil sowohl das Edukt **1** als auch die protonierten Alkinderivate und die Reaktionsprodukte **2** bis **6** in ähnlichen Bereichen absorbieren.

[16]) Wegen der ausgeprägten Abhängigkeit der RG. von der Solvenspolarität sind für das angewandte Verfahren (Variation einer Eduktkomponente) Lösungsmittel geeignet, deren Polarität derjenigen des Eduktgemisches ähnlich ist. Völlig ungeeignet sind unpolare Lösungsmittel wie CCl_4.

[17]) Unter Variation der Startkonzentration an **1a** bei konstanter Anfangskonzentration an Phenol misst man mehrmals den Reaktionsverlauf bei kleinem Umsatzgrad und bestimmt die Anfangsgeschwindigkeit $[dx/dt]_{t\to 0}$ graphisch aus der Tangente an die Konzentrations-Zeit-Kurve im Nullpunkt t = 0.

Die Steigung der Geraden beträgt 0,94, woraus hervorgeht, dass die Reaktion 1. Ordnung bezüglich des Alkinderivats **1a** verläuft. Analog erhält man aus der Steigung der Geraden von Fig. 2 *B* die Reaktionsordnung 2 für Phenol.

Demnach verläuft die Addition von Phenol an Dimethylaminopropinal nach einem Geschwindigkeitsgesetz dritter Ordnung. Dieser Befund kann durch eine Gesamtkinetik mit identischen Phenol- bzw. Acetylen-Konzentrationen bestätigt werden.

Lösungsmittelabhängigkeit. – Im Gegensatz zur Addition von Nucleophilen an Dimethylaminopropinal **1a**, wo ein deutlicher Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Solvenspolarität festgestellt wurde, nimmt die Additionsgeschwindigkeit von Phenol an **1a** mit Zunahme der Solvenspolarität drastisch ab (Tab. 4).

Tabelle 4. *Qualitative Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Phenoladdition an* **1a** *von der Solvenspolarität*

Lösungsmittel	k	Startkonzentration beider Edukte
CCl_4	ca. 2×10^{-1}	0,78-M
$CDCl_3$	ca. 4×10^{-2}	1,10-M
CH_3COCH_3	ca. $6{,}6 \times 10^{-3}$	0,78-M
CH_3SOCH_3	ca. 4×10^{-4}	1,0-M

Dies führt dazu, dass in unpolaren Lösungsmitteln, bei für NMR.-Messungen erforderlichen Konzentrationen, mit zunehmendem Umsatzgrad Abweichungen vom Geschwindigkeitsgesetz dritter Ordnung auftreten können, da sich die Polarität des Produkts von derjenigen der Edukte unterscheidet. Zudem sind die in unpolaren Lösungsmitteln abgeschätzten Reaktionsgeschwindigkeiten zweifellos zu niedrig, da die Polarität der Lösung höher ist als diejenige des Lösungsmittels. Aus diesen Gründen sind die «k-Werte» von Tabelle 4 als grobe Abschätzungen zu betrachten.

Mechanismus der Addition von Säuren an die Acetylene 1. – Der gültige Mechanismus sollte demnach folgenden Resultaten gerecht werden:

– Der sterische Verlauf der Addition ist von der Struktur des Alkins **1** abhängig.

– Die Reaktivität der Alkinderivate steigt in der Reihe **1a** < **1b** < **1c**.

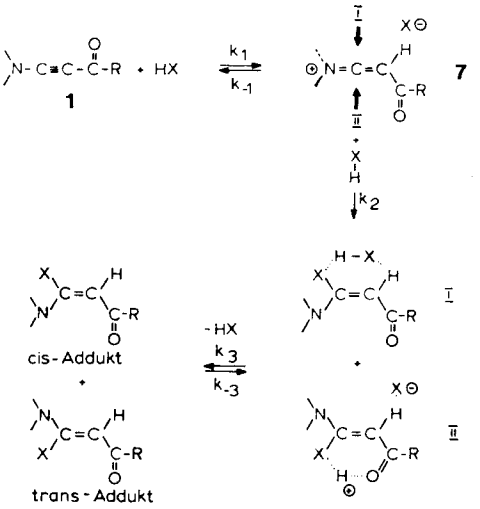
– Die Kinetik der Addition von Phenol an **1a** folgt einem Geschwindigkeitsgesetz 3. Ordnung: Die Reaktion ist 2. Ordnung bezüglich Phenol und 1. Ordnung bezüglich Alkin **1**.

– Die Additionsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmender Solvenspolarität stark ab.

Die ausgeprägten Unterschiede der Reaktion von Säuren mit den Alkinen **1** im Vergleich zu Nucleophilen legen den Schluss nahe, dass der erste Schritt der Addition von Säuren in einer Protonierung von **1** besteht. Von grossem Interesse ist die Frage, ob bei Alkinderivaten des Typs **1** – in Analogie zu Enamincarbonylsystemen [13] – die O-Protonierung sowohl kinetisch wie thermodynamisch gegenüber der C- und N-Protonierung bevorzugt ist. Diese Frage kann experimentell nicht mit Sicherheit

beantwortet werden: So erhält man beim Umsatz der Alkine **1** mit HBF_4 bei $-50°$ Niederschläge, deren Strukturaufklärung aussteht[18]).

Das Formelschema gibt einen Reaktionsmechanismus wieder, der allen präparativen und kinetischen Befunden gerecht wird: Auf eine rasche und reversible Protonierung[19]) – wobei der C-Protonierung möglicherweise eine N- oder O-Protonierung vorgelagert sein kann, – folgt als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Angriff einer weiteren Molekel Säure an C(3) des protonierten Alkinderivats **7**. Die rasch verlaufende Abspaltung einer Molekel HX führt zum Endprodukt[19]).



Ein derartiger Reaktionsverlauf würde – mit k_2 als langsamstem Teilschritt – einem Geschwindigkeitsgesetz 3. Ordnung gehorchen, die Reaktion wäre 2. Ordnung bezüglich Säure und 1. Ordnung bezüglich **1**. Da im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt Ladungen verschwinden bzw. vermehrt delokalisiert werden, würde der Übergangszustand dieses Teilschritts weniger solvatisiert als **7**. Die Reaktion sollte – in Übereinstimmung mit dem Experiment – in polaren Solventien langsamer verlaufen als in unpolaren Lösungsmitteln.

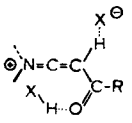
Auch der sterische Verlauf der Addition kann sehr einfach erklärt werden:

– Da die Säure HX das protonierte Alkinderivat **7** in der Bildebene des Formelschemas von oben (I) bzw. von unten (II) angreift, wird das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Addukt von der Grösse der Wirkungsradien der Gruppen H···X bzw. CO–R beeinflusst: Beim Übergang von kleinem R (Aldehyd) zu grossem R (Ester) sollte der Anteil an *cis*-Addukt zunehmen, was in der Tat zutrifft.

[8]) Die Niederschläge sind in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril und Dimethylsulfoxid löslich, doch tritt Zersetzung ein. Hinweise auf eine überwiegende O-Protonierung [4] liessen sich nicht mit Sicherheit bestätigen.

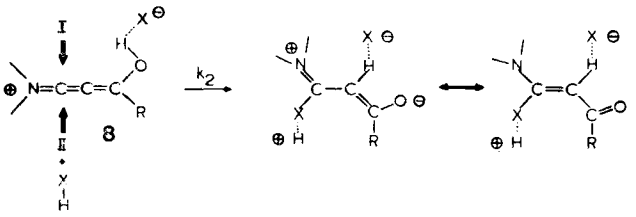
[19]) Eine Wechselwirkung von Phenol mit **1a** macht sich im NMR.-Spektrum bemerkbar: Das Signal des sauren Protons von Phenol verschiebt sich beim Übergang von Phenol/Aceton zu einer 0,5 M Lösung der beiden Edukte von *ca.* 6,5 nach *ca.* 9 ppm. – Andererseits wird die Reversibilität des letzten Teilschrittes durch den Umsatz von **Z-3a** mit HCl bewiesen, wobei ein isolierbares Immoniumsalz (O-protonierte Form von **3a**) gebildet wird [6].

– Dieselben Konsequenzen haben elektronische Effekte, die insbesondere plausibel machen, weshalb bei ähnlichen Wirkungsradien von Carbonylfunktion und H···X-Gruppierung (R=H) stereospezifische *trans*-Addition der Säure eintritt:



Zweifellos spielen unter den gewählten aprotischen Bedingungen Wasserstoffbrücken eine wesentliche Rolle. Demnach müsste die Fixierung der nach Weg II angreifenden Molekel H–X in einer Wasserstoffbrücke zur Carbonylfunktion die Chance für eine *trans*-Addition der Säure entscheidend erhöhen[20]). Mit Abnahme der Bindungsenergie der X–H···O=C-Brücke vom Aldehyd zum Ester[21]) wäre eine Zunahme des Anteils an *cis*-Addukt zu erwarten. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Prinzipiell kann auch ein Mechanismus diskutiert werden, der als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Addition einer zweiten Molekel Säure an die *O-protonierte Verbindung* **8** enthält, und der für den Fall eines Angriffs von HX in der Bildebene von unten (Weg II) formuliert sei:



Auch dieser Reaktionsverlauf würde ein Geschwindigkeitsgesetz dritter Ordnung ergeben, auch hier wäre mit einer Zunahme an *trans*-Addukt mit Abnahme des Wirkungsradius des Restes R zu rechnen.

Ein Angriff der zweiten Molekel HX in der Bildebene (Weg I oder II) ist aus elektronischen Gründen unwahrscheinlich, da das Nucleophil X nach der ZDO-Näherung an einem p-Orbital angreift, das keine positive Partialladung aufweist. Wenn man trotzdem annimmt, dass dieser Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist und die anschliessende Protonenübertragung als rasche Folgereaktion abläuft, so sollte die Reaktion in polaren Lösungsmitteln rascher verlaufen als in unpolaren Solventien, da im Verlauf der Annäherung von HX an C(3) neue Ladungen entstehen. Das Experiment zeigt, dass dies nicht zutrifft.

Von Interesse ist ferner eine annähernd synchron mit dem Angriff von HX an C(3) von **8** (Weg II) einhergehende Übertragung des Protons vom Sauerstoff auf C(2), wie sie im Formelschema angedeutet ist. Bei Gültigkeit dieser Variante sollte – unabhängig vom Rest R – in stereospezifischer Reaktion das *trans*-Addukt entstehen,

[20]) Wir danken Herrn Prof. *R. Scheffold*, Universität Bern, für anregende Diskussionen.

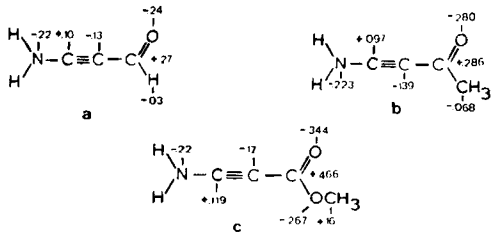
[21]) Man vergleiche z.B. die Verschiebung der Lage des N—H···O=C-Protons der Addukte von primären Aminen an die Alkinderivate **1** beim Übergang von R=H und CH_3 (9,3–10,0 ppm) zu R=OCH_3 (7,3–7,8 ppm).

zudem dürfte die Reaktionsgeschwindigkeit nur wenig von der Solvenspolarität abhängig sein. Beide Forderungen stehen im Widerspruch zu den experimentellen Befunden.

Diese Überlegungen machen wahrscheinlich, dass die Übertragung des Protons vom Sauerstoff von **8** auf C(2) *vor* dem geschwindigkeitsbestimmenden Angriff der zweiten Molekel Säure stattgefunden haben muss. Sie unterstreichen die zentrale Bedeutung der *C-protonierten Form* **7** für das Reaktionsgeschehen.

Diskussion. – Der sterische Verlauf der Addition von Säuren sowie die Kinetik der Addition von Phenol an Alkinderivate des Typs **1** sind mit einem Mechanismus vereinbar, der als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Addition eines zweiten Moleküls Säure an das protonierte Alkinderivat enthält, wobei eine Reaktion von HX mit der *C-protonierten Form* **7** angenommen wird. Einschränkend sei festgehalten, dass die Struktur der für die Folgereaktion wesentlichen Zwischenstufe **7** experimentell bzw. spektroskopisch nicht bewiesen worden ist. Deshalb waren theoretische Untersuchungen von Interesse [14]:

Untenstehend ist die Ladungsverteilung aufgezeigt, die mit Hilfe einer CNDO/2-Näherung [15][22]) erhalten wurde[23]). In allen drei Fällen besitzt das Sauerstoffatom die stärkste negative Partialladung, die ebenso wie die negative Partialladung am C(3) von **a** nach **c** zunimmt. Dieses Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass unter kinetischer Kontrolle die O-protonierte Form bevorzugt sein dürfte. Es stimmt mit der durch Konkurrenzversuche festgestellten Reaktivitätsreihe der Alkinderivate insofern überein, als das Gleichgewicht **1** + HX ⇄ **7** in der Reihe **a**, **b**, **c** zunehmend nach rechts verschoben sein sollte.



Die entscheidende Frage, welche der drei protonierten Formen für die Folgereaktion verantwortlich ist, kann jedoch nicht mit Sicherheit beantwortet werden: Die Rechnung ergibt nur kleine Unterschiede (ca. 1 kcal) zwischen der O-, N- und C-protonierten Form von **a**, **b** und **c**, wenn Standardbindungslängen verwendet werden [17]. Eine eindeutige Aussage wäre vermutlich nur bei Kenntnis der exakten Geometrie der Verbindungen **7a**, **b**, **c** und deren Tautomeren möglich.

[22]) Für die Geometrie der Modellsubstanzen wurden folgende Abstände und Winkel angenommen: N–H = 1,03 Å, N–C = 1,40 Å, C≡C = 1,21 Å, C–C = 1,46 Å, C=O = 1,23 Å, C–H = 1,18 Å; H–N–H = 120°, C–C–O = 120° und C–C–H = 120°.

[23]) Unabhängige Studien von Prof. *K. Hafner et al.* [16], die durch Rechnungen abgestützt wurden, zeigen, dass Alkine mit Push-pull-Gruppen von elektrophilen Agentien praktisch ausschliesslich in α-Stellung zur Akzeptorgruppe angegriffen werden. Bei Protonierungsversuchen konnten die zu erwartenden Salze weder isoliert noch spektroskopisch nachgewiesen werden.

Wir danken Herrn Prof. *R. Gleiter*, Universität Basel, für die Durchführung der theoretischen Berechnungen, die Diskussion der Ergebnisse, sowie für zahlreiche wertvolle Ratschläge.

Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (*Projekte Nr. 2.333.70* und *2.611.72*) sind wir für die Unterstützung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Die vorliegenden Untersuchungen nahmen im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. *K. Hafner*, Technische Hochschule Darmstadt, ihren Anfang, in welchem einer der Autoren (*M. N.*) einen zweijährigen Studienaufenthalt (1966–1968) verbrachte. Wir danken Herrn Prof. *Hafner* für die gewährte Gastfreundschaft sowie für zahlreiche anregende Diskussionen.

Experimenteller Teil[24])

Die Smp. sind nicht korrigiert. UV.-, IR.-, NMR.- und Massenspektren wurden mit folgenden Geräten registriert: UV.: *Beckman* DK 2A und *Cary* 17; IR.: *Beckman* IR 9 und *Perkin-Elmer* IR 457; NMR.: *Varian* A-60 A und T-60; MS.: *Varian-Mat* CH5 (direkter oder indirekter Probeeinlass, Elektronenenergie 70 eV). Spektroskopische Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, (vs) sehr stark, (s) stark, (m) mittel, b breit, sh Schulter. – Abkürzungen von Lösungsmitteln: Ä = Äther, Ee = Essigsäureäthylester, Mc = Methylenchlorid, Thf = Tetrahydrofuran. – Alle Reaktionen wurden in abs. Lösungsmitteln mit abs. Reagenzien unter Stickstoff durchgeführt. – Zur Chromatographie verwendete Reagenzien: Silicagel *Merck* Nr. 7734 (über der Bunsenflamme getrocknet[25])), Polyamid *Woelm*. – Die Elementaranalysen verdanken wir Herrn Dr. *Kurt Eder*, Laboratoire Microchimique, Ecole de Chimie, Universität Genf, die Massenspektren Herrn PD Dr. *H. U. Schlunegger*, Universität Bern.

A Reaktion der Alkinderivate 1 mit Säuren. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift.* In einem Zweihals-Spitzkolben mit Zweihals-Aufsatz, Thermometer, Tropftrichter und N_2-Überleitungsrohr wird eine Lösung von **1** in 5 ml abs. Thf bei 0° unter Rühren (Magnetrührer) innerhalb von 20 Min. mit einer Lösung der Säure in 5 ml abs. Thf versetzt. Man hält 15 Min. bei 0°, engt ein, schleppt Lösungsmittelspuren 2mal mit wenig abs. Mc ab und arbeitet auf.

Nach dieser Vorschrift (Abweichungen sind ausdrücklich angegeben) wurden hergestellt:

Z-3-Dimethylamino-3-fluor-propenal (**2a**). 0,485 g (5 mmol) Dimethylamino-propinal (**1a**) werden mit 0,45 mmol HF umgesetzt. Man chromatographiert an Silicagel[25]) mit Mc/Thf 3:1. Das gelbe Öl kristallisiert beim Abkühlen auf –80°. Nach 2maliger Umkristallisation aus Ee oder Ä erhält man 0,344 g (65%) bezüglich eingesetzter HF) **2a**. Smp. nach 3maliger Umkristallisation: 30–31,5°.

C_5H_8FNO Ber. C 51,25 H 6,84 N 11,97% Gef. C 50,85 H 6,91 N 11,77%

Z-4-Dimethylamino-4-fluor-but-3-en-2-on (**2b**). 0,555 g (5 mmol) 4-Dimethylamino-but-3-in-2-on (**1b**) werden mit 0,485 mmol HF umgesetzt. Kugelrohrdestillation (10^{-4} Torr/40°) erbringt 0,390 g (61%) farbloses Öl **2b**[26]).

Z-3-Chlor-3-dimethylamino-propenal (**3a**). 0,30 g (3,1 mmol) Dimethylamino-propinal **1a** werden mit 2,8 mmol HCl umgesetzt. Zweimalige Umkristallisation aus Thf bei –60° ergibt 300 mg (80%) **3a**. Die Verbindung ist sehr reaktiv[26]) und lagert sich bei der Chromatographie oder Kugelrohrdestillation rasch zu *Z*-3-Chlor-acrylsäure-dimethylamid um [6].

Z/E-4-Chlor-4-dimethylamino-but-3-en-2-on (**3b**). 0,300 g (2,7 mmol) 4-Dimethylamino-but-3-in-2-on (**1b**) werden mit 2,4 mmol HCl umgesetzt. Kristallisation aus Thf bei –80° ergibt 0,285 g (80%) **3b**. Durch 2malige Umkristallisation aus Ee bei –80° werden Spuren **1b** abgetrennt. – **3b** ist sehr reaktiv[26]) und lagert sich bei der Chromatographie oder Kugelrohrdestillation rasch zu 3-Chlor-crotonsäure-dimethylamid um [6].

---

[24]) Wir danken Frau *M. Niederhauser-Gerber* für die Aufnahme der NMR.- und IR.-Spektren sowie für die Anfertigung der Figuren und Tabellen.

[25]) Die für die Chromatographie benötigte Menge Silicagel wird im Reagenzglas oder Erlenmeyerkolben über der Bunsenflamme bis zur Beendigung des «Siedens» (Aufsteigen von Wasserdampfblasen im Silicagel) erhitzt.

[26]) Wegen der grossen thermischen Instabilität bzw. Hydrolyseempfindlichkeit konnte keine Elementaranalyse bestimmt werden.

Z/E-3-Chlor-3-dimethylamino-acrylsäure-methylester (**3c**). 0,30 g (2,36 mmol) Dimethylamino-propiolsäure-methylester (**1c**) werden mit 2,12 mmol HCl umgesetzt. Zweimalige Kristallisation bei –80° aus Ee ergibt 0,242 g (70%) **3c**. Von **1c** freie Lösungen von **3c** sind sehr instabil[26]) und können sich beim Umfüllen spontan zersetzen.

Z/E-3-Brom-3-dimethylamino-acrylsäure-methylester (**4c**). 0,30 g (2,36 mmol) Dimethylamino-propiolsäure-methylester (**1c**) werden mit 2,12 mmol HBr umgesetzt. Zweimalige Kristallisation bei –80° aus Thf ergibt 0,31 g (70%) **4c**. Von **1c** völlig freie Lösungen von **4c** sind selbst bei –80° sehr instabil[26]).

Z/E-3-Acetoxy-3-dimethylamino-acrylsäure-methylester (**5c**). 0,30 g (2,36 mmol) Dimethylamino-propiolsäure-methylester (**1c**) werden mit 0,142 g (2,36 mmol) Eisessig umgesetzt. Man erhält nach dem Einengen 0,440 g (100%) **5c**, nach 2maliger Umkristallisation bei –80° aus Ä 355 mg (80%) **5c**[26]). Die Verbindung ist bei –80° beständig.

B. Reaktion der Alkinderivate 1 mit Phenol. – *Z-3-Dimethylamino-3-phenoxypropenal* (**6a**). 0,485 g (5 mmol) Dimethylamino-propinal (**1a**) in 2,5 ml CCl_4 werden bei 20° mit 0,490 g (5,2 mmol) Phenol versetzt. Man erhitzt während 1 Std. am Rückfluss, engt ein und chromatographiert an Silicagel mit Mc/Thf 3:1. Nach dem Abtrennen der ersten phenolhaltigen Zone erhält man 0,85 g (89%) **6a** als gelbbraunes Öl, das beim Stehen bei –20° kristallisiert. Man kristallisiert 2mal aus Ee/Ä 1:1 um: 0,68 g (71%) **6a**, Smp. 70–71°. MS.[27]): 191 (*M*+, 9), 174 (6), 164 (10), 163 (82), 162 (13), 157 (9), 148 (10), 147 (39), 134 (4), 129 (5,5), 120 (12), 118 (15), 116 (4), 114 (8), 113 (7), 112 (4), 106 (11), 99 (6), 98 (75), 96 (5), 94 (6), 92 (4), 91 (21), 90 (5), 88 (4), 87 (8), 86 (6), 85 (17), 84 (5), 82 (17), 78 (6), 77 (28), 74 (4), 73 (5), 72 (100), 71 (9), 70 (100), 69 (23), 68 (15), 66 (4), 65 (8), 59 (5), 58 (6), 56 (12), 55 (68), 54 (9), 53 (4), 52 (5), 51 (25), 50 (7), 46 (21), 45 (34), 44 (90), 43 (79), 42 (57), 41 (11), 40 (6), 39 (14).

$C_{11}H_{13}NO_2$ Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33% Gef. C 69,15 H 6,92 N 7,42%

Z-4-Dimethylamino-4-phenoxy-but-3-en-2-on (**6b**). 0,555 g (5 mmol) 4-Dimethylamino-but-3-in-2-on (**1b**) in 1 ml CCl_4 werden bei 20° mit 0,61 g (6,5 mmol) Phenol versetzt, wobei sich die Lösung leicht erwärmt. Man hält 4 Std. bei 20°, chromatographiert an Polyamid mit Mc – wobei Phenol langsamer läuft als **6b** – und isoliert 0,90 g (88%) braunrotes Öl. Destillation im Kugelrohr bei 10^{-4} Torr/100° ergibt 0,80 g (78%) **6b** als farbloses Öl. MS.[27]): 206 (0,5), 205 (*M*+, 0,3), 191 (0,3), 190 (0,3), 163 (4), 159 (3), 145 (2,5), 136 (2), 132 (2,5), 130 (3), 129 (31), 128 (5), 114 (7), 112 (7), 101 (32), 98 (6), 96 (6), 95 (6), 94 (76), 87 (11), 86 (11), 85 (13), 74 (19), 72 (38), 71 (7), 70 (9), 69 (11), 68 (7), 66 (28), 65 (18), 59 (29), 58 (8,5), 57 (14), 55 (14), 51 (6), 50 (5), 46 (12), 45 (55), 44 (100), 43 (52), 42 (40), 41 (12), 40 (25), 39 (23).

$C_{12}H_{15}NO_2$ Ber. C 70,22 H 7,37 N 6,82% Gef. C 70,06 H 7,75 N 6,80%

Z/E-3-Dimethylamino-3-phenoxy-acrylsäure-methylester (**6c**). 0,635 g (5 mmol) Dimethylamino-propiolsäure-methylester (**1c**) in 1 ml CCl_4 werden bei 20° mit 0,610 g (6,5 mmol) Phenol versetzt, wobei sich die Lösung erwärmt. Man hält 4 Std. bei 20°, chromatographiert an Polyamid mit Mc – wobei Phenol langsamer läuft als **6c** – und isoliert 1,02 g (92%) gelbbraunes Öl. Destillation im Kugelrohr bei 10^{-4} Torr/120° ergibt 0,940 g (85%) **6c** als farbloses Öl. MS.[27]): 221 (*M*+, 5), 190 (7,5), 145 (2), 134 (2), 129 (3), 128 (27), 118 (9), 98 (7), 82 (7), 77 (7), 73 (4), 72 (100), 70 (5), 69 (9), 68 (8), 59 (4), 55 (4), 51 (5), 45 (5), 44 (16), 42 (12), 39 (4).

$C_{12}H_{15}NO_3$ Ber. C 65,14 H 6,83 N 6,33% Gef. C 65,02 H 6,80 N 6,45%

C. Sterischer Verlauf der Addition von Säuren und Phenol (Tab. 2). Zu einer Lösung von 0,5 mmol **1** in 0,5 ml $CDCl_3$ werden bei –50° (bzw. –20°) unter Stickstoff und Rühren (Magnetrührer) 0,45 mmol Säure (bzw. Phenol[28])) innerhalb von 5 Min. getropft. Man hält 15 Min. bei –50° (bzw. 2 Std. bei –20°), füllt bei –30° unter Wasserausschluss in ein vorgekühltes NMR.-Röhrchen um und analysiert im NMR.-Gerät bei –30°.

Zur Bestimmung der Konfiguration der Addukte werden Kern-*Overhauser*-Experimente an *ca.* 1M Lösungen der äquilibrierten Produkte in $CDCl_3$ ausgeführt.

---

[27]) Hauptfragmente (relative Intensität in %).

[28]) Die Forderung, dass die Säurezugabe vor Beginn der Reaktion erfolgen soll, ist nur beim langsam reagierenden Phenol exakt erfüllt.

D. Konkurrenzversuche[29]) (Tabelle 3). Eine Lösung von 0,64 bis 1,02 mmol je zweier Alkine **1** in 2 ml Thf wird bei 25,0° innerhalb von 5 Min. mit 0,5 bis 0,8 mmol einer Säure, gelöst in 3 ml Thf, versetzt. Nach beendeter Reaktion (25,0°) engt man ein und bestimmt durch Analyse des NMR.-Spektrums das Produktverhältnis. Zur Bestimmung der relativen Geschwindigkeitskonstanten von Parallelreaktionen vgl. z. B. [12].

Einwaagen und Messwerte:

Säure	mmol **1a**	mmol **1b**	mmol **1c**	mmol Säure	α[29])
HCl	0,700	0,700		0,58	0,678
HCl	0,703		0,701	0,58	0,685
HCl		0,702	0,701	0,58	0,855
HOAc	0,641	0,637		0,50	0,219
HOAc	0,650		0,650	0,50	0,091
HOAc		0,651	0,651	0,50	0,350
HOC_6H_5	1,017	1,011		0,803	0,870
HOC_6H_5	1,099		1,000	0,797	0,226
HOC_6H_5		1,000	1,003	0,799	0,416

E. Reaktionsordnung (Fig. 2). Die Reaktionsordnung der Addition von Phenol an Dimethylaminopropinal (**1a**) wird nach der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten[17]) [12] festgelegt, wobei polare aprotische Lösungsmittel[16]) wie Aceton geeignet sind. Der Reaktionsverlauf wird NMR.-spektroskopisch bei 37,0° verfolgt, wobei die im Vergleich zu andern Verfahren grössere Streuung der Integrationswerte (vgl. Fig. 3) durch die grosse Zahl von Messwerten reduziert werden kann.

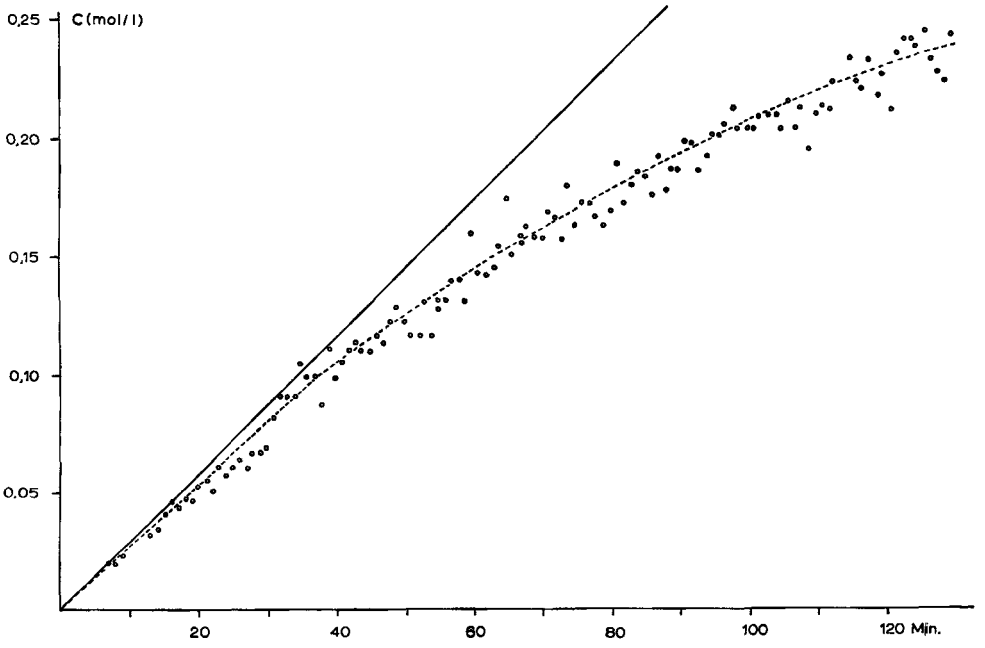


Fig. 3. *Bestimmung der Reaktionsordnung durch Festlegung der Anfangsgeschwindigkeit* $\left[\frac{dx}{dt}\right]_{t=0}$

[29]) Mittel aus zwei Messungen. Als Produktverhältnis α wird der Quotient der Produktkonzentrationen Aldehyd/Keton bzw. Aldehyd/Ester angegeben.

Beispiel: Lösungen von 0,816 mmol Dimethylaminopropinal (**1a**) und 0,768 mmol Phenol in je 0,5 ml Aceton werden bei 37° in einem Guss vereinigt. Man misst NMR.-spektroskopisch in Intervallen von 2 Min. die Zunahme des Aldehyd-Signals von **6a**. Nach ca. 2 Std. bricht man den Versuch ab, trägt die Messwerte graphisch gegen die Zeit auf (Fig. 3), bestimmt die beste Kurve durch den Nullpunkt und ermittelt aus der Tangente an die Integrations-Zeit-Kurve für t = 0 die Anfangsgeschwindigkeit $\left[\frac{dx}{dt}\right]_{t=0}$.

Einwaagen und Messwerte (Aceton, 37,0°)

1. Reaktionsordnung von **1a** (Variation von $[\mathbf{1a}]_0$)

$[Phenol]_0$ (mol/l)	$[\mathbf{1a}]_0$ (mol/l)	$\log\left[\frac{dx}{dt}\right]_{t=0}$
0,768	0,663	– 2,666
0,768	0,816	– 2,587
0,768	1,010	– 2,500
0,768	1,150	– 2,444
0,768	1,413	– 2,359

2. Reaktionsordnung von Phenol (Variation von $[Phenol]_0$)

$[\mathbf{1a}]_0$ (mol/l)	$[Phenol]_0$ (mol/l)	$\log\left[\frac{dx}{dt}\right]_{t=0}$
1,010	0,376	– 3,162
1,010	0,450	– 3,006
1,010	0,517	– 2,881
1,010	0,591	– 2,758
1,010	0,768	– 2,500

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *A. Niederhauser & M. Neuenschwander,* Helv. *56,* 1318 (1973).
[2] *M. Neuenschwander & A. Niederhauser,* Chimia *25,* 122 (1971).
[3] *M. Neuenschwander, G. Bart & A. Niederhauser,* Chimia *27,* 73 (1973).
[4] *M. Neuenschwander,* Chimia *26,* 146 (1972) (Autoreferat).
[5] *M. Neuenschwander & K. Hafner,* Angew. Chem. *80,* 444 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. *7,* 460 (1968).
[6] *K. Hafner & M. Neuenschwander,* Angew. Chem. *80,* 443 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. *7,* 459 (1968). *H.-J. Gais, K. Hafner & M. Neuenschwander,* Helv. *52,* 2641 (1969).
[7] *A. Niederhauser, G. Bart & M. Neuenschwander,* Helv., in Vorbereitung.
[8] *A. Niederhauser, A. Frey & M. Neuenschwander,* Helv. *56,* 944 (1973); *M. Neuenschwander & P. Bigler,* Helv. *56,* 959 (1973).
[9] *C. Pascual, J. Meier & W. Simon,* Helv. *49,* 164 (1966).
[10] *R. Huisgen, B. Giese & H. Huber,* Tetrahedron Letters *1967,* 1883.
[11] *K. Herbig, R. Huisgen & H. Huber,* Chem. Ber. *99,* 2546 (1966).
[12] *R. Huisgen,* in Houben-Weyl-Müller 4. Aufl. Bd. III/1, S. 124.
[13] *H. E. A. Kramer,* Liebigs Ann. Chem. *696,* 15 (1966), dort weitere Zitate.
[14] *R. Gleiter,* persönliche Mitteilungen vom 21.2. und 3.3. 1972.
[15] *J. A. Pople, D. P. Santry & G. A. Segal,* J. chem. Physics *43,* 129 (1965); *J. A. Pople & D. L. Beveridge,* «Approximate Molecular Orbital Theory», McGraw-Hill (1970).
[16] *K. Hafner,* persönliche Mitteilung vom 9. 8. 1972.
[17] «Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions», J. chem. Soc. Spec. Publ. No. 11 (1958).