

Der Mechanismus der Umlagerung substituierter Aminoacrylderivate¹

Von M. NEUENSCHWANDER*, G. BART** und A. NIEDERHAUSER

Institut für Organische Chemie der Universität Bern

Professor Rudolf Signer zum 70. Geburtstag gewidmet

Summary

Thioacetic acid and dithioacetic acid react with push-pull-acetylenes of the type $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}-\text{R}$ (1) in the same way as other carboxylic acids: The addition to dimethylamino-propinal (1a) at low temperatures yields, after rearrangement of the very instable primary adducts, Z-3-acetoxy-N,N-dimethyl-thioacrylamide (5) and Z-3-thioacetoxy-N,N-dimethyl-thioacrylamide (7) respectively. The structure of the two compounds can be proved by spectroscopic evidence of (5) and (8), which are formed by elimination of thioketene from (7). According to the distribution of S-atoms in (5) and (7), two reaction pathways including 4-membered rings can be ruled out. Thus the rearrangement of 3-acyloxy-N, N-dimethyl-acrylamides most probably proceeds by a mechanism including a dipolar six-membered intermediate.

Einleitung

Push-Pull-Acetylene (1) setzen sich unter schonenden Bedingungen mit Carbonsäuren bzw. Halogenwasserstoffsäuren zu Michael-Addukten (2) um, die in einigen Fällen mit guter bis sehr guter Ausbeute isoliert werden können². Der sterische Verlauf der Addition ist von der

* Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität, Erlachstrasse 9a, 3000 Bern 9.

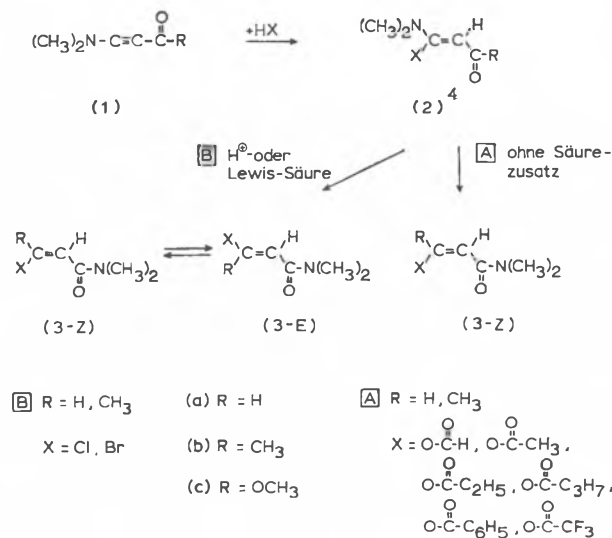
** Lizentiatsarbeit, Bern 1972.

¹ Eingegangen am 29. November 1972. 3. Mitteilung über substituierte Aminoacrylderivate. 2. Mitteilung². Eine ausführliche Publikation soll in den *Helv. Chim. Acta* erscheinen.

² M. NEUENSCHWANDER und A. NIEDERHAUSER, *Chimia* 25 (1971) 122.

Struktur des Acetylens (1) abhängig und kann durch Tieftemperatur-Experimente geklärt werden: Bei Dimethylamino-propinal (1a) tritt stereospezifische, bei 4-Dimethylaminobut-3-in-2-on (1b) hoch stereoselektive *trans*-Addition ein, während bei Dimethylaminopropiolsäuremethylester *cis*- und *trans*-Addukt in ähnlichem Ausmaß gebildet werden³. Kinetische Untersuchungen stehen mit einem einleuchtenden Additionsmechanismus im Einklang³. Die Addukte (2) zeichnen sich durch eine große Reaktivität aus und lagern sich spontan ($X = R'-CO-O$; $R = H, CH_3$) oder in Gegenwart von Säurespuren ($X = Cl, Br$; $R = H, CH_3$) zu Säureamiden um. Keine definierte Reaktion konnte für $X = F$ und $R = OCH_3$ festgestellt werden.

Auch der sterische Verlauf der Umlagerung ist von Interesse: Aus den Addukten (2) von Carbonsäuren ($X = R'-CO-O$) werden stereospezifisch (NMR) die *Z*-konfigurierten 3-Acyloxy-acrylamide ($R = H$) bzw. 3-Acyloxycrotonsäureamide ($R = CH_3$) (3-Z) gebildet, während bei der Umlagerung der 3-Halogen-acrylderivate (2) unter Säurekatalyse die thermodynamisch stabilen Amide (3-E, $R = H$) bzw. *Z/E*-Gleichgewichte ($R = CH_3$) anfallen.



Für die Umlagerung können mehrere mögliche Mechanismen diskutiert werden – wobei für die einzelnen Varianten zum Teil mehrere Abspiele in Betracht kommen – die in Abb. 1. für den Fall $X = OAc$ zusammengefaßt sind:

– «Ammonium-Mechanismus» (rechts): Durch nukleophilen Angriff des Stickstoffs an der Carbonylfunktion könnte prinzipiell ein zyklisches Ammonium-enolat entstehen, nach Tautomerisierung und Ringöffnung das Säureamid, wobei nach unseren Kenntnissen über die Ringöffnung ähnlicher Systeme⁵ das *E*-konfigurierte 3-Acetoxy-*N,N*-dimethyl-acrylamid gebildet würde.

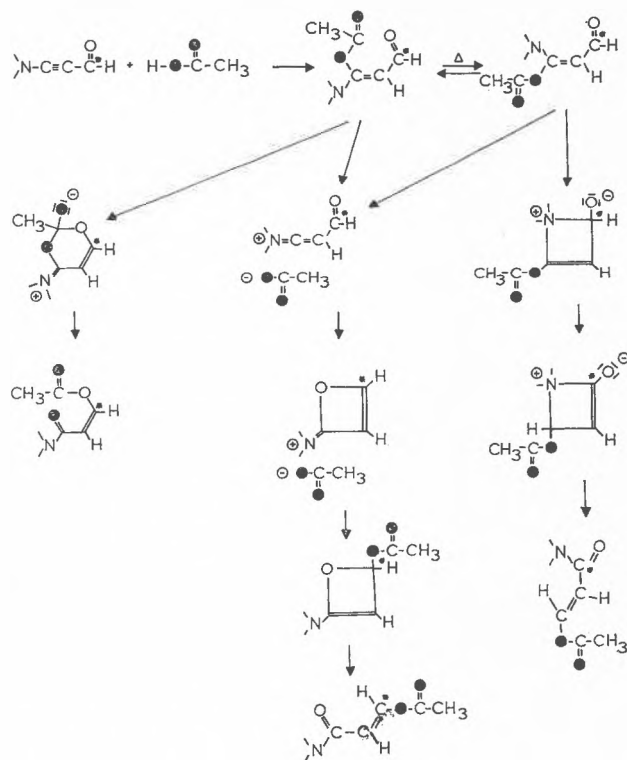


Abb. 1. Mögliche Umlagerungsmechanismen von 3-Acyloxy-3-aminoacrylderivaten

– «Oxeten-Mechanismus» (Mitte): Andererseits kann unter Austritt des Substituenten X – in diesem Fall der Acetoxygruppe – ein durch die Aminofunktion stabilisiertes Vinylkation⁶ entstehen, das sich seinerseits zum zyklischen Immoniumoxeten umsetzen könnte. Wiedereintritt des Substituenten X in Allylstellung zur früheren Position und Ringöffnung des ohne Zweifel sehr instabilen Oxetens würde zum Säureamid führen, wobei nach Ergebnissen mit intermediär auftretenden Oxetenen ähnlichen Typs⁷ das *E*-konfigurierte 3-Acetoxy-*N,N*-dimethyl-acrylamid entstehen sollte.

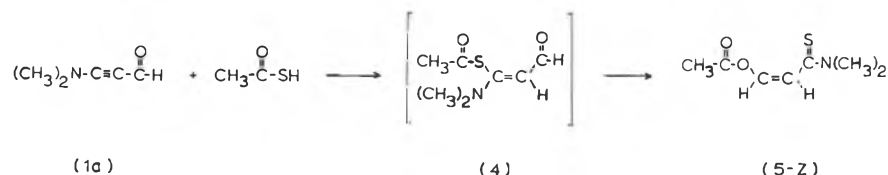
– «Sechsring-Mechanismus» (links): Diese dritte Variante wurde bereits von R. B. WOODWARD⁸ für die analoge Umlagerung der bei der Reaktion von Isoxazoliumsalzen mit Natriumacetat intermediär vermuteten 3-Acetoxy-3-*N*-phenyl-aminovinyl-arylketonen postuliert: Durch nukleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffs des Michael-Systems an der Carbonylgruppe des Enolesters könnte eine dipolare Sechsringzwischenstufe entstehen, während die anschließende Ringöffnung stereospezifisch das *Z*-konfigurierte Acrylamid (3) liefern sollte.

Die auffallende Stereospezifität der Umlagerung von *Z*-3-Acyloxy-3-dimethylamino-acrylderivaten gibt bereits einen Hinweis darauf, daß im Falle von $X = R'-CO-O$ der Sechsringmechanismus Gültigkeit haben könnte. Andererseits steht fest, daß diese Variante für $X = Cl, Br$ nicht gelten kann. Zwischen dem Sechsringmechanismus

einerseits und den beiden Vierringvarianten andererseits kann prinzipiell durch Markierung der O-Atome der Acetoxygruppe (Abb. 1, Markierung \odot) unterschieden werden, da je nach Mechanismus eine unterschiedliche Verteilung der markierten Atome im Endprodukt auftritt. Dagegen erhält man bei Markierung von C(1) im Edukt (Abb. 1, Markierung C*) eine Differenzierung der beiden Vierringvarianten.

Wir berichten im folgenden über die Aufklärung des Umlagerungsmechanismus der Addukte von Carbonsäuren an Push-Pull-Acetylene.

Umlagerung des Addukts von Monothioessigsäure an **1a**



Eine Markierung der Carboxylgruppe durch Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel ist nur dann statthaft, wenn das Verhalten von Thioessigsäuren mit Push-Pull-Acetylenen demjenigen von Carbonsäuren analog ist. Dies wird durch Vorversuche bestätigt. – Beim Einsatz von Monothioessigsäure können sowohl Schwefel wie Sauerstoff um das elektrophile Zentrum von (1a) konkurrieren, wobei allerdings zu erwarten ist, daß unter den gewählten Bedingungen der nukleophilere Schwefel dominiert.

Abb. 2 zeigt, daß sich der Sechsringsmechanismus von den beiden Vierringvarianten dann unterscheiden läßt, wenn der Schwefel von Thioessigsäure nukleophil an C(3) des Acetylen angreift: Im ersten Falle müßte Z-3-

Acetoxy-N,N-dimethyl-thioacrylamid entstehen, andernfalls wäre eine Markierung der Acetatgruppe zu erwarten.

Wasserfreie Monothioessigsäure reagiert mit Dimethylamino-propinal (1a) bereits bei tiefen Temperaturen, wobei das Michael-Addukt (4) spektroskopisch nicht nachgewiesen werden kann: Man erhält im Temperaturbereich von -70 bis -20° außer geringen Verunreinigungen stereospezifisch (NMR) eine Verbindung⁹, deren Spektren in Abb. 3 wiedergegeben sind.

Zunächst bestätigen Elementaranalyse und Massenspektrum die Summenformel $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Das NMR-Spektrum belegt die Existenz des Strukturelements

$\text{H}\text{-C}=\text{C}\text{-H}$, erkennbar an der *cis*-olefinischen Kopplung von 7 Hz der beiden Signale bei 7,03 und 5,78 ppm, wobei sich die Absorptionslage von Z-3-Acetoxy-acrylsäure-N,N-dimethylamid (Vinylprotonen bei 7,32 und 5,52 ppm) nicht wesentlich unterscheidet. Dieselbe Aussage gilt für das Methylsignal bei 2,18 ppm, während die beiden Singulette der Dimethylaminogruppe mit Zentrum bei 3,4 ppm im Vergleich zur schwefelfreien Verbindung um rund 0,4 ppm nach tiefem Feld verschoben sind. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf ein Thioamid. – Während das UV-Spektrum mangels geeigneter Vergleichsspektren keine Rückschlüsse auf die Struktur der Verbindung erlaubt, stützt das IR-Spektrum den NMR-Befund: Sowohl die Carbonyl-Streckschwingung (1765 cm^{-1}) wie die C–O–C-Streckschwingungen (1197 und 1050 cm^{-1}) des Vinylesters liegen im Vergleich zu (3-Z, X = OAc) praktisch unverändert; dagegen verschwindet im Spektrum der schwefelhaltigen Verbindung eine der bei 3-Acetoxy-N,N-dimethyl-acrylamid zwischen 1610 und 1670 cm^{-1} absorbierenden zwei

Mechanismus	Angreifendes Nucleophil	Addukt	Zwischenzustand	Produkt
Sechsring	S			
"	O			
Oxeten	S			
"	O			
Ammonium	S			
"	O			

Abb. 2. Umlagerung des Addukts von Monothioessigsäure an Dimethylamino-propinal (1a): Reaktionsprodukte in Abhängigkeit von Mechanismus und Nucleophil

³ A. NIEDERHAUSER, R. GLEITER und M. NEUENSCHWANDER, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung. Die früher gemachten Angaben² sind korrekt, entsprechen aber den *cis/trans*-Gleichgewichten in CCl_4 .

⁴ Vereinfachtes Formelschema. Man beachte, daß für $\text{R} = \text{CH}_3$ geringe, für $\text{R} = \text{OCH}_3$ erhebliche Anteile des *cis*-Addukts entstehen können.

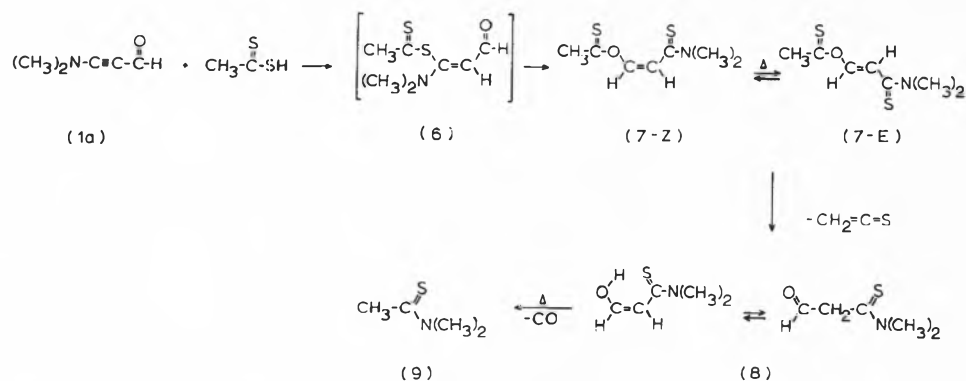
⁵ R. FUKS, G. S. D. KING und H. G. VIEHE, *Angew. Chem.* 81 (1969) 702.

⁶ Zum Nachweis von Vinylkationen als reaktive Zwischenstufen vgl. C. A. GROB, *Chimia* 25 (1971) 87, dort weitere Zitate.

⁷ Vgl. z. B. R. FUKS und H. G. VIEHE, *Chem. Ber.* 103 (1970) 564; M. NEUENSCHWANDER, E. WIEDMER und A. NIEDERHAUSER, *Chimia* 25 (1971) 334.

⁸ R. B. WOODWARD und R. A. OLOFSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 1007; *Tetrahedron Suppl.* 7 (1966) 415.

⁹ Wird die Reaktion mit nicht getrockneter Monothioessigsäure bei 0° ausgeführt, so erhält man außer (5-Z) und (5-E) ein zusätzliches *cis/trans*-Isomerenpaar, das mit den durch Addition von Essigsäure an (1a) zugänglichen (3-Z) und (3-E, X = $\text{CH}_3\text{-CO-O}$) identisch ist.



intensiven Banden. Dafür erscheinen zwei neue Signale mittlerer Intensität bei 1505 und 1265 cm^{-1} . – Die Struktur der Verbindung wird endgültig durch das Massenspektrum gesichert: Die durch intensive Bruchstücke belegte Hauptfragmentierung besteht in der Folge 173 → 131 → 114 → 88 bzw. 70, wobei Molekülion und alle Fragmente dieser Reihe Schwefel enthalten, welcher durch die P + 2-Spitze von etwa 4,5% Intensität angezeigt wird. Folglich wird aus dem Molekülion der Masse 173 durch Abspaltung von Keten¹⁰ das Bruchstück 131 gebildet, welches seinerseits ein Hydroxylradikal verliert und ins Ion der Masse 114 übergeht.

Daraus können durch Verlust von Acetylen bzw. Dimethylaminradikal die Fragmente 88 bzw. 70 gebildet werden. Diese Fragmentierung beweist, daß der Schwefel in der Säureamidgruppe sitzt.

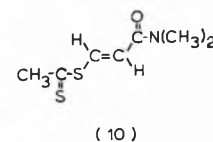
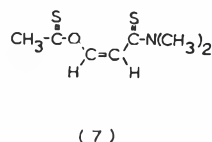
Auf Grund der spektroskopischen Daten kann der Verbindung eindeutig die Strukturformel (5-Z) zugeordnet werden.

Umlagerung des Addukts von Dithioessigsäure an 1a

Bei der Umlagerung des Addukts von Dithioessigsäure an Dimethylamino-propinal (1a) sind je nach Mechanismus die durch Schwefel markierten Säureamide (7) oder (10) denkbar, die sich primär durch die Stellung der Schwefelatome unterscheiden¹¹.

«Sechsring-Mechanismus»

«Oxeten»- bzw. «Ammonium»-Mechanismus



Wasserfreie Dithioessigsäure setzt sich mit Dimethylamino-propinal (1a) bei tiefen Temperaturen um, wobei der Verlauf der Reaktion bequem NMR-spektroskopisch verfolgt werden kann (Abb. 4).

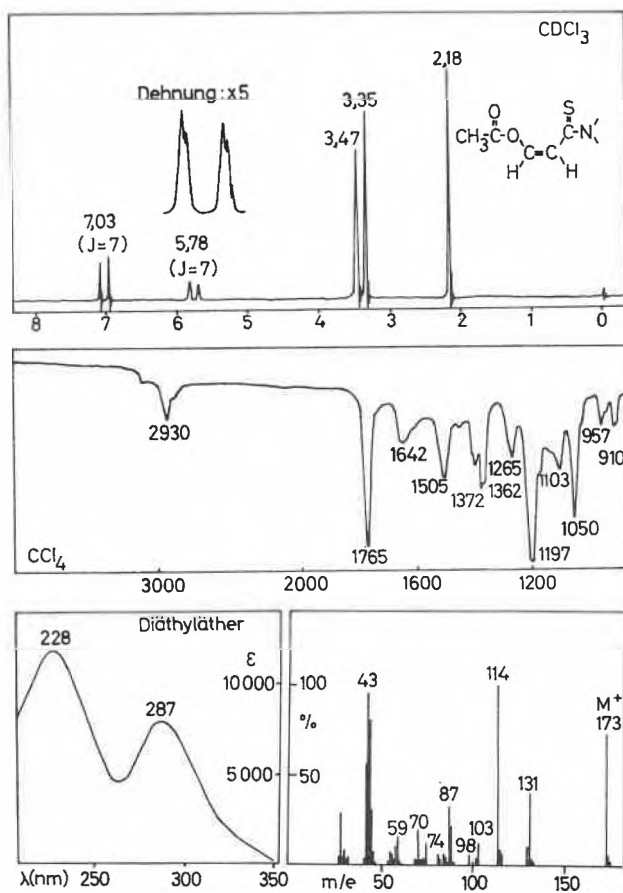


Abb. 3. Spektroskopische Eigenschaften von Z-3-Acetoxy-N,N-dimethylthioacrylamid (5-Z)

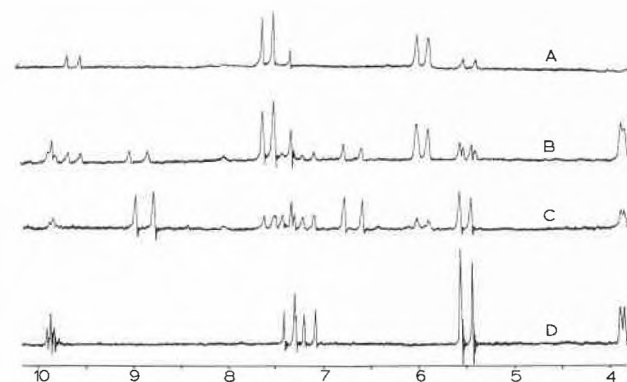


Abb. 4. Umsetzung von Dithioessigsäure mit Dimethylamino-propinal (1a)

A Kurze Reaktion bei -80°

B Erwärmt auf -40°

C Erwärmt auf -20°

D 1 Stunde bei $+20^\circ$
(nach Reinigung)

Nach kurzer Reaktion bei -80° erkennt man im NMR-Spektrum (Abb. 4A) das Dublett eines Aldehydprotons bei 9,7 ppm, das mit einem Vinylproton bei 5,6 ppm mit 7 Hz koppelt. Lage und Aufspaltung der Signale sprechen für das Michael-Addukt (6)¹². Außerdem sind nur noch die Signale zweier *cis*-ständiger Vinylprotonen bei 7,7 und 6,1 ppm ($J = 7$ Hz) erkennbar, die versuchsweise (7-Z) zugeordnet werden können. Bei Gültigkeit dieser Annahme entsteht bei der Umlagerung von 3-Dithioacetoxy-3-N,N-dimethylaminoacrolein (6) bei -80° stereospezifisch (7-Z).

Erwärmt man die Lösung im NMR-Gerät auf -40° (Abb. 4B), so setzt die erwartete Isomerisierung (7-Z) \rightleftharpoons (7-E) ein, erkennbar an zwei neuen Dubletten bei 9,0 und 6,8 ppm, die mit 11,5 Hz koppeln, während die Signale des Michael-Addukts (6) verschwinden. Außerdem treten aber neue Signale auf, deren Intensität beim Stehen bei -20° zunimmt (Abb. 4C).

Nach 1 Stunde bei $+20^{\circ}$ sind schließlich nur noch die Signale der neuen Verbindung erkennbar (Abb. 4D), der auf Grund des spektroskopischen Strukturbeweises eindeutig die Formel (8) zukommt: So zeigen die NMR-, IR- und Massenspektren die Position des Schwefels an C(1) und des Sauerstoffs an C(3) sowie das Vorliegen eines Keto-Enol-Gleichgewichts an.

Diese Zuordnung wird zusätzlich durch eine bei etwa 140° im Hochvakuum eintretende thermische Abspaltung von CO bestätigt, wobei N,N-Dimethylthioacetamid gebildet wird.

Mit der Isolierung von (8) und (9) können nun auch die nur anhand der Tieftemperatur-NMR-Spektren wahrscheinlich gemachten Vorstufen (6) und (7) abgestützt werden.

Diskussion

Monothioessigsäure und Dithioessigsäure reagieren mit Dimethylamino-propinal (1a) in derselben Weise wie andere Carbonsäuren: Bei schonenden Bedingungen werden unter formaler Wanderung der Dimethylamino-gruppe durch Schwefel markierte 3-Acetoxy-N,N-dimethyl-acrylamide gebildet. Dabei entsteht zunächst stereospezifisch das Z-konfigurierte Amid (5) bzw. (7), das bei höherer Temperatur *cis/trans*-Isomerisierung eingeht. Somit darf der für Thiocarbonsäuren abgeleitete Mechanismus auf Carbonsäuren übertragen werden. – Die Struktur der Verbindungen kann durch spektroskopischen Strukturbeweis (5-Z) bzw. Identifizierung der durch Abspaltung von Thioketen und CO aus (7-Z) gebildeten Folgeprodukte (8) und (9) gesichert werden.

Die Verteilung des Schwefels in den Verbindungen (5) bzw. (7) und (8) zeigt, daß von den drei diskutierten Mechanismen nur der über die dipolare Sechsrings-zwischenstufe führende Weg (Abb. 1, links) möglich ist.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Projekte 233370 und 261172) für die Unterstützung der Arbeit.

¹⁰ Eine teilweise vor der Ionisierung erfolgende thermische Abspaltung von Keten kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

¹¹ Die Konfiguration der nach dem Oxeten- bzw. Ammonium-Mechanismus entstehenden Säureamide kann auf Grund der Ringöffnung von Vierringsystemen ähnlichen Typs^{5,7} vermutet, aber nicht mit Sicherheit angegeben werden.

¹² In allen bekannten Fällen gehen Säuren an Dimethylamino-propinal (1a) eine stereospezifische *trans*-Addition ein⁸.