

## 6. Schlußbetrachtung

Es stellt sich die Frage, nach welchen Gesichtspunkten für ein gegebenes Trennproblem ein Verfahren zu wählen ist. Wichtigster Gesichtspunkt hierfür ist die Größenordnung der gewünschten Produktmenge.

Wenn einmalig kleine Mengen benötigt werden (etwa 1 mol oder weniger), so spielen ökonomische Erwägungen im allgemeinen keine Rolle. Wichtig ist vielmehr, daß man möglichst bereits in einer einzelnen Trennsäule eine hohe Anreicherung erzielt. Ein weiterer Gesichtspunkt, der gerade für das Laboratorium Bedeutung hat, ist, daß man möglichst eine Anlage zur Verfügung haben sollte, mit der je nach Bedarf verschiedene Isotope getrennt werden können.

Für Kilogramm- oder Tonnenmengen spielen dagegen ökonomische Gesichtspunkte die Hauptrolle. Die erforderliche Anlagengröße, um ein Produkt von gewünschter Konzentration und Menge pro Zeiteinheit zu erzielen, die Anlaufzeit der Anlage bis zum vorgesehenen Anreicherungsgrad sowie der Energieverbrauch sind proportional  $1/\epsilon^2$ . Das hat die wichtige Konsequenz, daß bei Isotopentrennungen in technischem

Maßstab ein großer Elementareffekt im allgemeinen wichtiger ist als daß man einem *reversiblen* Trennverfahren den Vorzug gegenüber einem *irreversiblen* gibt (siehe Einleitung). Zugleich ist die Möglichkeit zur Vervielfachung eines Elementareffektes mitentscheidend bei der Verfahrenswahl. Die jeweils günstigste Lösung dieser Probleme muß für jede Trennaufgabe speziell gefunden werden.

Inwieweit elektrochemische Trennverfahren für eine Isotopenreicherung im technischen Maßstab Interesse finden können, muß im Einzelfall geprüft werden. Hoffnungen darf man wohl nur für leichte bis höchstens mittelschwere Elemente hegen. Für einige Verfahren im Laboratoriumsmaßstab (Ionenwanderung in Salzschmelzen<sup>[12]</sup> oder Lösungen<sup>[35]</sup> sowie Austauschelektrolysen<sup>[73]</sup>) liegen Abschätzungen der Herstellungskosten für ein Produkt bestimmter Konzentration vor. Doch dürften diese Zahlen allein für einen kritischen Vergleich verschiedener Verfahren noch nicht ausreichen. Dazu müßten die bei den einzelnen Verfahren unterschiedlichen technologischen Schwierigkeiten mitberücksichtigt werden.

Eingegangen am 3. Oktober 1966  
ergänzt am 22. Juni 1967 [A 591]

## Synthese und Reaktionen der Alkinylamine<sup>[1]</sup>

VON H. G. VIEHE<sup>[\*]</sup>

Alkinylamine  $R-C\equiv C-NR_2^1$  sind erst seit wenigen Jahren bekannt. Es handelt sich um beständige Verbindungen, die zum Teil mittlerweile sogar im Handel erhältlich sind. Ihre große Reaktionsfähigkeit gegenüber elektrophilen Stoffen und auch gegenüber nukleophilen Verbindungen (vor allem unter Säurekatalyse) macht sie zu vielseitigen Ausgangsverbindungen. Von praktischem Interesse ist auch ihre Anwendung als Kondensationsmittel in der Peptidsynthese. Als Anhydrierungsmittel gegenüber organischen Säuren sind sie dem Dicyclohexylcarbodiimid überlegen. Mit polaren Mehrfachbindungen und dipolaren Systemen kondensieren sie unter Ringbildung.

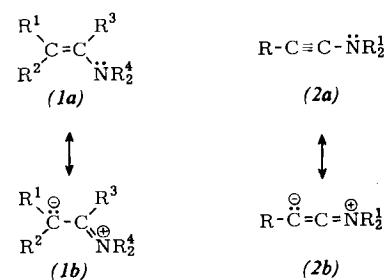
### 1. Einleitung

Alkenylamine (1) (Enamine) sind seit vielen Jahren gut bekannt<sup>[2, 3]</sup>. Alkinylamine (2) (Inamine<sup>[4]</sup> <sup>[\*\*]</sup>) wurden erst 1958 zum erstenmal synthetisiert.



Beide Verbindungsklassen sind durch die Konjugation ihrer Mehrfachbindung mit der Aminogruppe charakterisiert. Das bedeutet, daß sie sowohl mit dem Stick-

stoffatom als auch mit dem dazu  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom nucleophil reagieren können, im Sinne der Grenzstrukturen (1a) und (1b) bzw. (2a) und (2b).



Nach den bisherigen Erfahrungen muß die Aminogruppe bei den Inaminen tertiär sein. Alle Versuche zur Synthese von Inaminen mit primärer Aminogruppe lieferten die tautomeren Nitrile<sup>[5-8]</sup>.



[5] I. J. Rinke, Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 39, 704 (1920); 46, 268 (1927); 48, 960 (1928).

[6] R. A. Raphael's Vorschlag [7], Acetylen-Grignard-Verbindungen mit Methoxylamin umzusetzen führt, wie vorausgesagt, zu substituierten Acetonitrilen [20].

[7] R. A. Raphael: Acetylenic Compounds in Organic Synthesis. Butterworth, London 1955, S. 61.

[8] H. G. Viehe u. E. Franchimont, Chem. Ber. 95, 319 (1962).

[\*] Doz. Dr. H. G. Viehe

Union Carbide European Research Associates S.A.  
95, rue Gatti de Gamond, Bruxelles 18 (Belgien)

[\*\*] Die einfache Bezeichnung Inamin [4] (Ynamine) ist auch von den Chemical Abstracts übernommen worden.

[1] Eine ausführlichere Behandlung dieser Verbindungsklasse findet sich in H. G. Viehe: Chapters on the Chemistry of Acetylenic Compounds. Marcel-Dekker Verlag, New York, geplantes Erscheinungsjahr 1968.

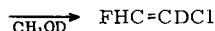
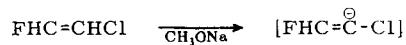
[2] J. Smuszkowicz, Advances org. Chemistry 4, 96 (1963).

[3] Der Name Enamine wurde eingeführt von G. Wittig u. H. Blumenthal, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1085 (1927).

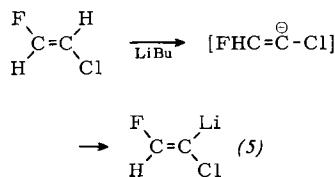
[4] H. G. Viehe, Angew. Chem. 75, 638 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 477 (1963).



fluoräthylen den zum Chloratom  $\alpha$ -ständigen Wasserstoff wesentlich leichter gegen Deuterium austauschen als den zum Fluoratom  $\alpha$ -ständigen Wasserstoff<sup>[25]</sup>.



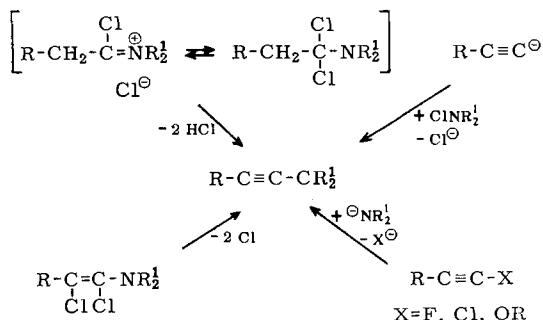
Ähnlich entsteht aus *trans*-Chlorfluoräthylen mit Butyllithium nur die Lithiumverbindung (5), in der Chlor und Metall am gleichen Kohlenstoffatom stehen



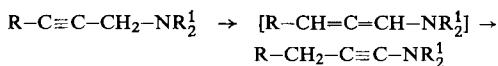
Wenn, wie in diesen Beispielen, von zwei denkbaren Angriffsrichtungen nur eine verwirklicht wird, nennen wir die Reaktion *direktospezifisch*; überwiegt eine Angriffsrichtung, so sprechen wir von *Direktoselektivität*. Diese beiden Phänomene beobachtet man nicht nur bei Substitutions-, sondern auch bei Additions- und Eliminierungsreaktionen<sup>[26]</sup>.

Wie für alle substituierten Acetylenverbindungen, so gibt es auch für die Inamine drei Synthesewege: Entweder wird die Dreifachbindung durch Eliminierungsreaktionen aus fertig substituierten Molekülen aufgebaut, oder der Substituent wird einer Acetylengruppe angefügt, die als Acetylenid oder (seltener) als Halogen-acetylen (oder Acetylenäther) vorliegt. Als dritter Weg bleibt die Isomerisierung von Propargylderivaten.

*Eliminierungsreaktionen:*      *Substitutionsreaktionen:*



*Propargyl-Isomerisierung:*



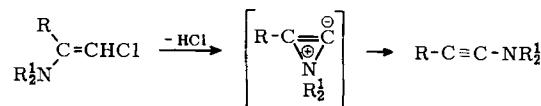
Alle diese Wege waren anfänglich mit Schwierigkeiten behaftet: Die Eliminierungsreaktionen werden leicht durch Substitution des Halogens zurückgedrängt, zum Beispiel bei den reaktionsfähigen Amidchloriden<sup>[27]</sup>.

[26] S. Y. Delavarenne u. H. G. Viehe, unveröffentlicht.

[27] H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger, Angew. Chem. 72, 836 (1960).

Von den oft instabilen Chlor-enaminen sind nur wenige zugänglich, und für die zu *N*-Dialkylinaminen führenden Isomerisierungsreaktionen fehlten geeignete Katalysatoren. Die am einfachsten erscheinende Synthese von Inaminen durch Substitution von Chloralkinen scheitert an der geringen Reaktionsfähigkeit des Halogens<sup>[4]</sup>, wenn die Acetylengruppe nicht elektronegativ substituiert ist<sup>[8]</sup>. Und für die Umsetzung von Acetyleniden mit den für eine nucleophile Substitution des Chlors wenig reaktionsfähigen Chloraminen zeigt die angeführte Ausbeute von 1,7 % die Grenzen.

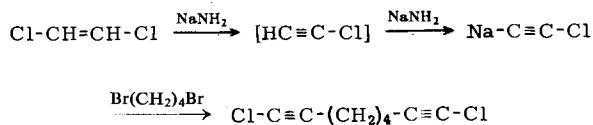
Inzwischen sind jedoch alle genannten Syntheseprinzipien verwirklicht worden. Außerdem ist beim Studium der nucleophilen Substitution an Chloralkinen eine Umlagerungsreaktion von allgemeiner Bedeutung entdeckt worden, nämlich die „Onium-Umlagerung“<sup>[28]</sup>, deren Anwendung gerade für Inaminsynthesen nützlich ist.



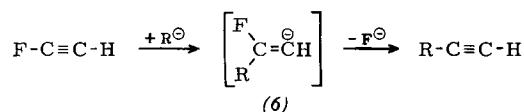
### 3. Inamine durch Substitutionsreaktionen

#### 3.1. Inamine aus 1-Halogen-alkinen und Metallamiden. Ein neuer Mechanismus der nucleophilen Substitution von Halogen an mehrfach gebundenen Kohlenstoff-atomen

Wie wenig reaktionsfähig Chloralkine normalerweise sind, erkennt man beispielsweise aus der folgenden Reaktion, die in flüssigem Ammoniak als Eintopfreaktion mit 82,5 % Gesamtausbeute gelingt<sup>[29]</sup>:



Fluoralkine gestatten die nucleophile Substitution des Halogens<sup>[4]</sup> viel leichter als Chloralkine. Der Grund dafür ist nach den Erörterungen über die Stabilität heterosubstituierter Acetylene und die Direktospezifität ihrer Reaktionen (Abschnitt 2) leicht einzusehen. Fluoralkine lagern das nucleophile Reagens am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom an (6). Aus dem vermutlichen

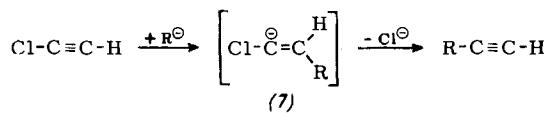


Zwischenprodukt (6) kann das Fluoridion leicht durch  $\beta$ -Eliminierung austreten. Anders beim Chloracetylen hier wird das nucleophile Reagens am  $\beta$ -Kohlenstoff-

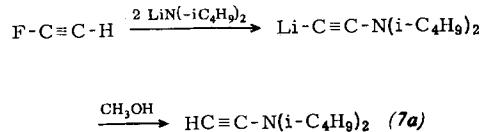
[28] H. G. Viehe u. S. Y. Delavarenne, unveröffentlicht.

[29] H. G. Viehe, Chem. Ber. 92, 1270 (1959).

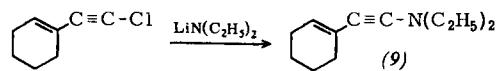
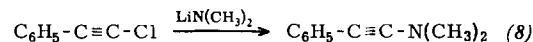
atom angelagert, weil das Chloratom eine negative Ladung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom durch d-Orbital-Resonanz stabilisieren kann. Aus dem so entstandenen hypothetischen Zwischenprodukt (7) muß das Chloridion durch  $\alpha$ -Eliminierung austreten, was energetisch ungünstiger ist [28].



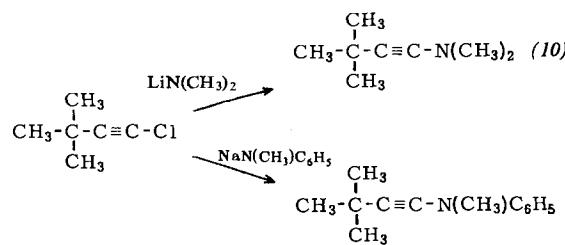
Entsprechend gelingt die Synthese des Inamins (7a) mit *N,N*-Diisobutylolithiumamid nur mit Fluoracetylen und nicht mit Chloracetylen [20].



Die Substitution des Chlors in Chloralkinen durch *N,N*-disubstituierte Alkaliameide gelingt leicht, wenn das Acetylen „elektronegativ“ substituiert ist<sup>[8, 30]</sup>. So liefert Chlor-phenylacetylen mit *N,N*-Dimethyl-lithiumamid das Inamin (8) mit 87 % Ausbeute<sup>[31]</sup>, und selbst aus Chlor-cyclohexenylacetylen erhält man mit *N,N*-Diäthyl-lithiumamid das Inamin (9) noch mit 64 % Ausbeute<sup>[20]</sup>. Diese Reaktionen dürften aber über eine  $\alpha$ -Addition verlaufen.



tert.-Butylchloracetylen reagiert mit *N,N*-Dimethyl-lithiumamid erst in dem stark polarisierenden Hexamethyl-phosphortriamid (HMPT) als Lösungsmittel[\*] exotherm mit etwa 50 % Ausbeute zum Inamin (10). Mit Natrium-*N*-methylanilin gelingt die Substitution des Chlors im tert.-Butylchloracetylen, wenn man 6 Std. im zugeschmolzenen Rohr auf 100 °C erhitzt.



Am tert.-Butylchloracetylen wurde mit verschiedenen Reagentien versucht, Aufschluß über den Mechanismus der Chlorsubstitution zu erhalten. Dabei wurde

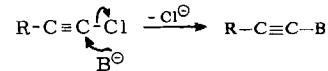
[30] Übersicht über Halogenalkine: *S. Y. Delavarenne u. H. G. Viehe* in [1].

[31] *H. G. Viehe u. M. Reinstein, Angew. Chem. 76, 537 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 506 (1964).*

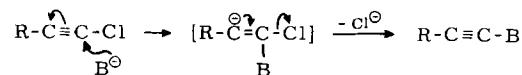
[\*] Nach einem Vorschlag von *H. Normant*.

ein neuer Mechanismus für die Substitution von Halogenen an mehrfach gebundenen Kohlenstoffatomen wahrscheinlich gemacht [28]. Bisher sind für die nucleophile Substitution von Halogen (Chlor, Brom und Jod) an mehrfach gebundenen C-Atomen drei Mechanismen diskutiert worden, die am Beispiel eines Alkylchloracetylens erläutert seien [18, 28, 32, 33].

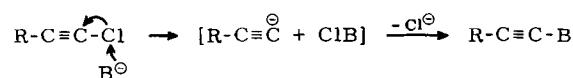
### Direkte Substitution:



### $\alpha$ -Addition und $\beta$ -Eliminierung:

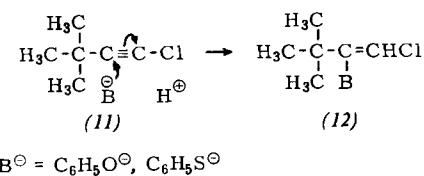


Angriff am Heteroatom mit anschließender direkter Substitution<sup>[34]</sup>:



Die direkte Substitution ist aus mehreren Gründen unwahrscheinlich<sup>[1, 28]</sup>: Chlor an einem dreifach gebundenen C-Atom ist sehr wenig reaktionsfähig, offenbar weil der Elektronegativitätsunterschied zwischen Chlor und Kohlenstoff geringer ist als bei Chloralkanen und weil Konjugationseffekte das Chloratom positivieren und die C–Cl-Bindung festigen<sup>[18, 30]</sup>.

Auch der Angriff am Heteroatom mit anschließender direkter Substitution<sup>[34]</sup> ist nur in speziellen Fällen denkbar: Alkoholat  $\text{RO}^-$  oder Amid  $\text{R}_2\text{N}^-$  als  $\text{B}^-$  würden zu wenig reaktionsfähigem Hypochlorit  $\text{ROCl}$  bzw. zu ähnlich inerten Chloraminen  $\text{R}_2\text{NCl}$  führen. So bleibt die meist als am wahrscheinlichsten angesene Folge von  $\alpha$ -Addition und  $\beta$ -Eliminierung<sup>[28, 32, 33]. Aber diesem Mechanismus widerspricht die direktiospezifische  $\beta$ -Addition von Phenolat und Thiophenolat an tert.-Butylchloracetylen (11) trotz der sterischen Behinderung durch die tert.-Butylgruppe.</sup>

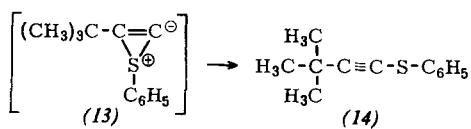
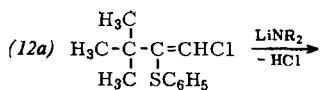


Das Thiophenolat-Addukt (12a) kann sich wie viele  $\beta$ -Chlor-enamine unter  $\alpha$ -HCl-Abspaltung in die Acetylenverbindung (14) umlagern [26]. Offenbar verläuft diese Umlagerung über die Onium-Verbindung (13). Beispiele dieser Reaktion, zu der auch die Fritsch-Wiechell-Buttenberg-Reaktion als Sonderfall gehört [33], sind ausführlich an anderer Stelle beschrieben worden [26, 28]. Wir beschränken uns daher auf zwei Beispiele, die insofern bemerkenswert sind, als in

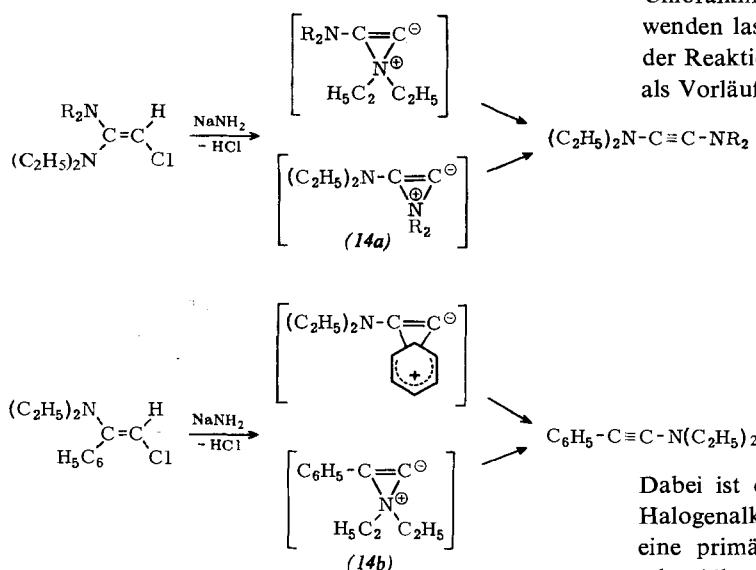
[32] E. R. Ziegler, C. A. Welch, C. E. Orzech, S. Kikkaway u. S. J. Miller, J. Amer. chem. Soc. 85, 1648 (1963).

[33] G. F. Köbrich u. P. Buck in [1].

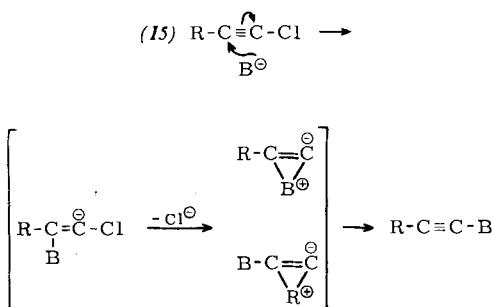
[34] J. F. Arens, Recueil Trav. Chim. Pay-Bas 82, 183 (1963).



den Onium-Zwischenstufen (14a) und (14b) jeweils zwei Gruppen wanderungsfähig sind. Ob tatsächlich beide wandern und in welchem Verhältnis, bleibt zu klären. Auf jeden Fall ist jetzt aber denkbar, daß bei Halogen-Substitutionen an Acetylenen sowie an Olefinen und Aromaten das Nucleophil nicht nur am  $\beta$ -Kohlenstoffatom angreifen, sondern auch dort verbleiben kann.

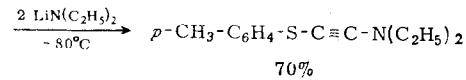
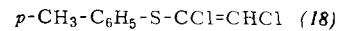
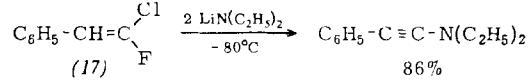
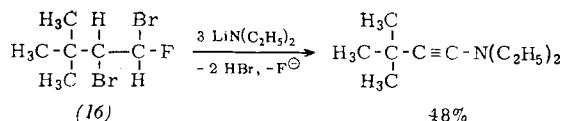


Auch für die Inaminsynthese aus tert.-Butylchloracetylen und ähnlichen Halogenalkinen (15) (nicht bei Fluoracetylenen) mit Alkaliamiden ist der neue Mechanismus der nucleophilen Halogensubstitution durch  $\alpha$ -Eliminierung mit Onium-Umlagerung zu diskutieren [28].



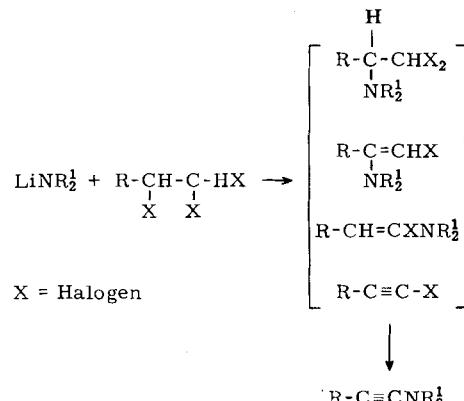
### 3.2. Inamine aus Dihalogenalkenen und Trihalogenalkanen mit Alkalimetallamiden

Nachdem sich die Fluoralkine als die zur Halogen-substitution zu Inaminen am besten geeigneten Halogenalkine erwiesen hatten [18], stand deren sehr begrenzte Zugänglichkeit einer praktischen Anwendung

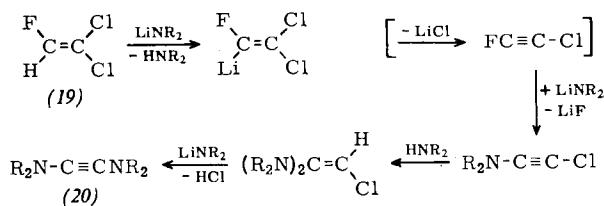


dieser Erkenntnis im Wege. Wir fanden jedoch, daß sich anstelle von Fluoralkinen oder reaktionsfähigen Chloralkinen Verbindungen, z.B. (16) bis (18), verwenden lassen [4, 31], die man unter den Bedingungen der Reaktion mit *N,N*-disubstituierten Lithiumamiden als Vorläufer der Halogenalkine ansehen kann.

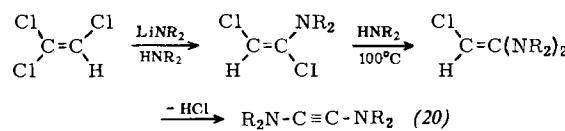
Dabei ist die Annahme einer primären Bildung der Halogenalkine nicht notwendig. Vielmehr kann auch eine primäre Substitution des Halogens am Olefin oder Alkan bei anschließender  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Eliminierung mit oder ohne Onium-Umlagerung zu den Inaminen führen.



Als Beispiel einer praktisch einfachen, aber mechanistisch vielstufigen Inaminsynthese, die durch Isolierung oder Abfangreaktionen der formulierten Zwischenstufen (mit Ausnahme der in Klammern stehenden) belegt werden konnte [26], dient die Kondensation von 2,2-Dichlor-1-fluoräthylen (19) mit drei mol *N,N*-Diäthyllithiumamid bei  $-80^\circ\text{C}$  in Äther. Die Ausbeute an (20), bezogen auf (19), beträgt bei  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$  [31] etwa 60%.

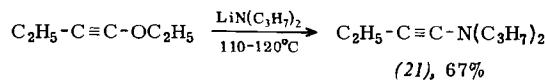


Die Isolierung des Indiamins (20) zeigt erneut die thermische Stabilität der Inamine, besonders wenn man bedenkt, daß Difluoracetylen  $\text{FC}\equiv\text{CF}$  bisher nur spektroskopisch nachweisbar war<sup>[35]</sup> und Acetylendäther  $\text{RO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{OR}$  ebenfalls noch nicht isoliert werden konnten<sup>[9]</sup>. Indiamine (20) erhält man auch aus Trichloräthylen durch HCl-Eliminierung und Onium-Umlagerung<sup>[26]</sup>.



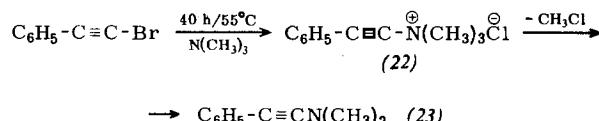
### 3.3. Inamine aus Acetylenäthern mit tertiären Alkalimetallamiden

Im Laboratorium von *F. Arens*, dem man den größten Teil der heute bekannten Chemie der Acetylenäther seit deren Entdeckung durch *T. L. Jacobs*<sup>[9]</sup> verdankt, fanden *P. Montijn*, *E. Harryvan* und *L. Brandsma*<sup>[16]</sup>, daß auch die Acetylenäther mit *N,N*-disubstituierten Alkaliamiden unter Ersatz der Alkoxygruppe meist glatt zu Inaminen reagieren. Besonders die *C*-Alkylinamine (21) lassen sich so darstellen.

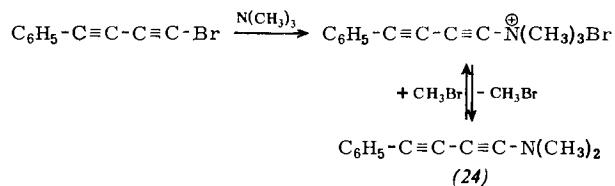


### 3.4. Inamine aus 1-Halogenalkinen und aliphatischen tertiären Aminen

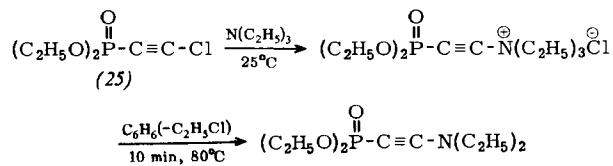
Inamine sollten schwache N-Basen sein. Dem entspricht, daß Halogenalkine und tertiäre aliphatische Amine unter Abspaltung von Halogenalkan aus dem zunächst gebildeten Ammoniumsalz (22) zu Inaminen (23) reagieren<sup>[1, 20, 37]</sup>.



Diese Reaktion, die dem von-Braun-Abbau tertärer Amine mit Bromcyan<sup>[38]</sup> nahe verwandt ist, liefert auf einfache Weise Inamine im 100g-Maßstab. Auch Diinamine (24) sind so dargestellt worden, die in Sonderfällen unter *N*-Alkylierung die Salze zurückbilden können<sup>[12]</sup>.

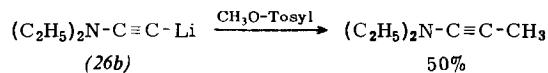
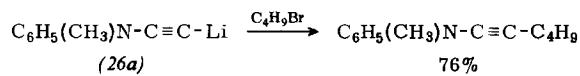


Auch auf den Chloräthinpiphosphonsäure-ester (25) ist diese Reaktion angewandt worden [39].



### 3.5. Inamine durch Alkylierung von Lithiumaminoacetyleniden

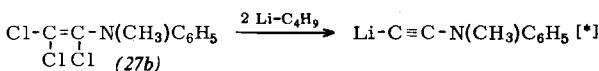
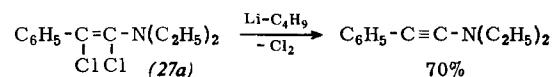
*J. Ficini* und *C. Barbara* [40] haben die Lithiumaminooacylenide (26a) und (26b) dargestellt und durch Alkylierung in Hexamethylphosphortriamid (HMPT) oder HMPT/Äther mit guten Ausbeuten zu Inaminen umgesetzt. Dadurch wird ein allgemeiner Weg zu Inaminen geöffnet (siehe 4.1.).



#### 4. Inamine durch Eliminierungsreaktionen

#### 4.1. Halogenabspaltung aus $\alpha,\beta$ -Dichlor-enaminen

$\alpha,\beta$ -Dichlor-enamine (27a) und (27b) sind gut zugänglich. *J. Ficini* und *C. Barbara*<sup>[40]</sup> haben gezeigt, daß daraus mit n-Butyllithium glatt die Inamine erhältlich sind.



[\*] Nach einer persönlichen Mitteilung von *J. Ficini, A. Durreault* und *C. Barbara* reagieren diese Lithiumacetylenide in erwarteter Weise mit Carbonylverbindungen.

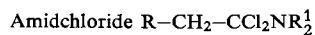
[38] J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1438 (1900); Liebigs Ann. Chem. 445, 201 (1925).

[39] B. I. Jonin u. A. A. Petrov, Ž. obšč. Chim. 35, 2258 (1965).

[40] J. Ficini u. C. Barbara, Bull. Soc. chim. France 1964, 871; 1965, 2787.

## 4.2. Inamine durch Halogenwasserstoffabspaltung aus Dihalogenalkylaminen

Formal sollten folgende Dihalogenalkylamine für die Inaminsynthese in Frage kommen:

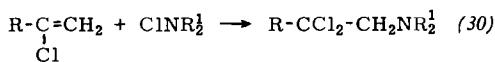


Halogenaddukte von Enaminen  $R-\text{CHX}-\text{CHX}-\text{NR}_2^1$  (28) oder  $R-\text{C}(\text{NR}_2^1)\text{X}-\text{CH}_2\text{X}$  (29) (HX-Abspaltung unter Onium-Umlagerung)

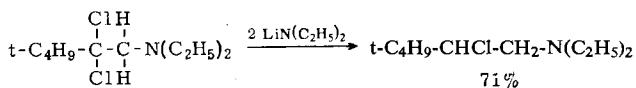
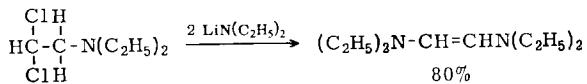
$\beta,\beta$ -Dihalogenalkylamine  $\text{RCX}_2-\text{CH}_2\text{NR}_2^1$  oder  $\text{R}-\text{CH}(\text{NR}_2^1)-\text{CHX}_2$  (HX-Abspaltung unter Onium-Umlagerung)

Praktische Anwendung zur Inaminsynthese haben bisher vor allem Amidchloride gefunden [41], aber auch die Verwendung von Verbindungen des Typs (28) ist möglich [20].

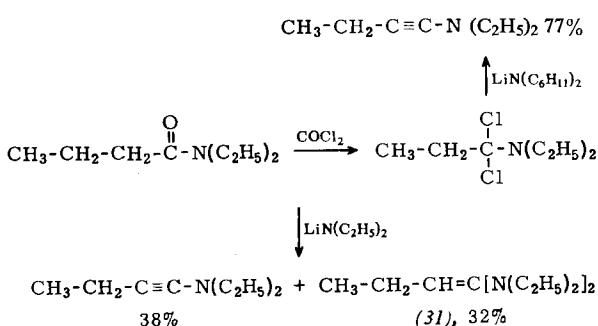
$\beta,\beta$ -Dichloralkylamine (30) sind kürzlich durch Anlagerung von *N*-Chloraminen an Chlorolefine dargestellt worden [42], aber sie sind überraschend inert und



überstehen Versuche zur HCl-Abspaltung mit so starken Basen wie Natriumamid in flüssigem Ammoniak unverändert [43]. Mit *N,N*-disubstituierten Lithiumamiden sind interessante Reaktionen beobachtet worden, ohne daß sich jedoch die gewünschten Inamine bildeten [43].



Für die Synthese von Inaminen aus Dihalogenalkylaminen bleiben also, zumindest im Moment, praktisch nur die Amidchloride. Diese aber sind wegen ihrer leichten Darstellung aus tert.-Carboxamiden und Phosgen einfache Ausgangsstoffe [27]. Mehrere Inamine sind mit *N,N*-disubstituierten Lithiumamiden aus



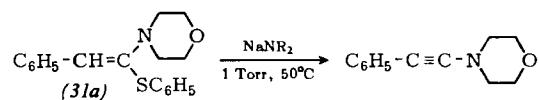
[41] R. Buyle, A. Halleux u. H. G. Viehe, Angew. Chem. 78, 593 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 584 (1966).

[42] R. S. Neale, Tetrahedron Letters 1965, 483.

[43] A. Halleux u. H. G. Viehe, unveröffentlicht.

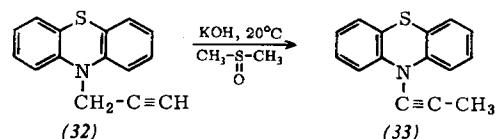
Amidchloriden dargestellt worden [41]. Die Inaminbildung verläuft je nach Amidchlorid und Base häufig glatt, ist aber oft auch von der Bildung von Alkenylen-diaminen (31) begleitet.

Die Thiolatabspaltung aus Keten-*S,N*-acetalen (31a) mit Alkaliamiden ist als weiteres Prinzip für die Synthese von Inaminen beschrieben worden [41] [\*].

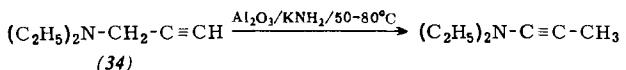


## 5. Inamine durch Isomerisierung von Propargylaminen

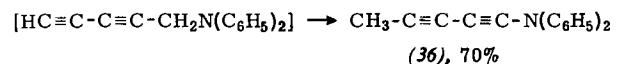
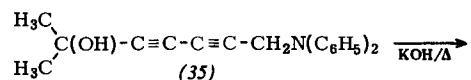
Die erste – wenn auch ungewollte – Inaminsynthese [11] bestand in der Reaktion von Phenothiazin mit Natriumhydrid und Propargylbromid. Dabei bildete sich intermedial möglicherweise das Propargylamin (32), das später unter anderen Bedingungen isoliert [12] und mit Kaliumhydroxid zum Inamin (33) isomerisiert werden konnte.



Unter so milden Bedingungen lassen sich nur tertiäre *N*-Arylpropargylamine zu Inaminen isomerisieren [12]. *N,N*-Diphenylpropargylamin liefert das Inamin noch mit 51 % Ausbeute. Kürzlich wurden jedoch Katalysatoren gefunden, die es gestatten, auch die leicht zugänglichen *N,N*-Dialkylpropargylamine, z.B. (34), mit hohen Ausbeuten (60 bis 90 %) in Inamine zu überführen [44].



*N*-Aryl-methyldiinamine (36) sind aus den unter den Isomerisierungsbedingungen spaltbaren Dimethylcarbinolen (35) erhalten worden [12].



[\*] In einer interessanten Synthese erhält man Eninamine nach T. C. Shields, W. E. Billups und A. N. Kurtz (Angew. Chem., im Druck) durch Einwirkung von *t*-Butylat auf Enamine und Chloroform.

[44] A. Hubert u. H. G. Viehe, unveröffentlicht.

## 6. Eigenschaften der Inamine

Es gibt jetzt über fünfzig Inamine<sup>[1]</sup>. Substituenten am Stickstoff können Alkyl, Aryl und Heterocyclen, am Acetylenkohlenstoff Alkyl, Aryl, H, Lithium,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{SR}$ ,  $\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  und Halogen sein.

Trotz großer Reaktionsfähigkeit sind die Inamine im allgemeinen stabile Flüssigkeiten oder Kristalle. Dagegen sind speziell substituierte Verbindungen wie die Halogen-inamine zersetzblich und bisher noch nicht in reinem Zustand erhalten worden<sup>[20,45]</sup>. Daher ist auch die (bisher nicht reproduzierbare) Synthese eines Brom-inamins<sup>[46]</sup> durch Erwärmen von *N,N*-Diäthylbromacetamid mit  $\text{PCl}_5$  unwahrscheinlich.

Ähnlich wie die Fluoralkine und die Acetylenäther haben die Inamine meist eine stärkere IR- $\text{C}\equiv\text{C}$ -Absorptionsbande als ihre höheren Homologen. Diese Bande findet man für die meisten substituierten Inamine bei  $4,5 \mu$  ( $2220 \text{ cm}^{-1}$ ); besondere *C*-Substitution verschiebt diese Bande:  $\text{SR}$  auf etwa  $4,6 \mu$  ( $2173 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{H}$  auf etwa  $4,7 \mu$  ( $2127 \text{ cm}^{-1}$ ) und Lithium auf etwa  $4,9 \mu$  ( $2050 \text{ cm}^{-1}$ ).

## 7. Reaktionen der Inamine

### 7.1. Allgemeines Reaktionsverhalten

Inamine sind durch die Fähigkeit des freien Elektronenpaars am Stickstoff zur Mesomerie mit der Dreifachbindung gekennzeichnet:



Entsprechend sind die Inamine nucleophile Reagenzien. Vor allem unter Säurekatalyse reagieren sie aber auch als Elektrophile, doch verlaufen solche Reak-

tionen wohl über Kenteniminium-Strukturen. Ein Beispiel ist die exotherme, säurekatalysierte Wasseranlagerung<sup>[10,47]</sup> unter Bildung von Säureamiden (37).

Ähnlich leicht gelingt unter sauren Bedingungen oder unter Katalyse mit  $\text{BF}_3$ -Äther die Addition von Alkoholen<sup>[48,49]</sup>; aber auch unter basischen Bedingungen ist zum Beispiel die Anlagerung von Methanol möglich<sup>[20]</sup>. Bei der Anlagerung verschiedener primärer und sekundärer Amine unter Säurekatalyse reagieren die stärker basischen Amine am langsamsten<sup>[48]</sup>. Offenbar behindern stark basische Amine die Bildung der Kenteniminium-Struktur.

Das Reaktionsverhalten der Inamine hängt stark von der Substitution ab. So reagieren die *N,N*-Diaryl-inamine schwächer nucleophil als die *N,N*-Dialkyl-Verbindungen<sup>[40]</sup>.

Inamine, deren Substituenten die Bildung einer Allen-Struktur gestatten, reagieren häufig weniger glatt als Inamine mit *C*-Substituenten wie Phenyl, tert.-Butyl oder  $\text{SR}$ . Darum sollten zum Erproben einer unbekannten Inamin-Umsetzung immer die zuletzt genannten Verbindungen verwendet werden.

### 7.2. Hydratisierung der Inamine

#### 7.2.1. Anhydridbildung von Carbonsäuren mit Inaminen<sup>[48]</sup>

Als Anhydridbildner sind Inamine dem Dicyclohexylcarbodiimid und noch stärker dem Äthoxyacetylen überlegen (Tabelle 1).

#### 7.2.2. Peptidsynthese und Amidbildung mit Inaminen<sup>[47,50,51]</sup>

Mehrere Arbeiten haben die Verwendbarkeit von Inaminen für die Peptidsynthese gezeigt<sup>[47,50,51]</sup>. Die

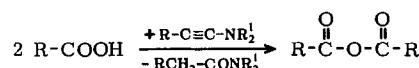
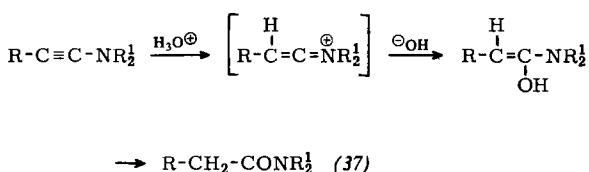


Tabelle 1. Ausbeuten bei der Säureanhydridbildung mit Inaminen, Dicyclohexylcarbodiimid und Äthoxyacetylen (5 min bei  $10^\circ\text{C}$  in Benzol).

R	Anhydridbildung mit			
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{t-C}_4\text{H}_9-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$(\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{)}_2\text{C}$	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5$
$\text{n-C}_3\text{H}_7$	96 %	93 %	70 %	0 %
$\text{C}_6\text{H}_5$	98 %	97 %	63 %	0 %

tionen wohl über Kenteniminium-Strukturen. Ein Beispiel ist die exotherme, säurekatalysierte Wasseranlagerung<sup>[10,47]</sup> unter Bildung von Säureamiden (37).



[45] *J. Ficini*, persönliche Mitteilung.

[46] *Yu. Yu. Tsmur* u. *V. I. Ivanik*, *Z. obšč. Chim.* 33, 1653 (1963).

[47] *R. Buijle* u. *H. G. Viehe*, *Angew. Chem.* 76, 572 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 582 (1964).

berichteten Ausbeuten sind fast quantitativ, aber die Reaktionsbedingungen müssen genau eingehalten werden, um Racemisierung zu vermeiden<sup>[52]</sup>. So soll bei der stufenweise Polypeptidsynthese die Peptidkette jeweils die freie Aminogruppe tragen und die zu verknüpfende Aminosäure die freie Säuregruppe, um

[48] *H. G. Viehe*, *R. Fuks* u. *M. Reinstein*, *Angew. Chem.* 76, 571 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 581 (1964).

[49] *J. Ficini* u. *C. Barbara*, *Tetrahedron Letters* 1966, 6425.

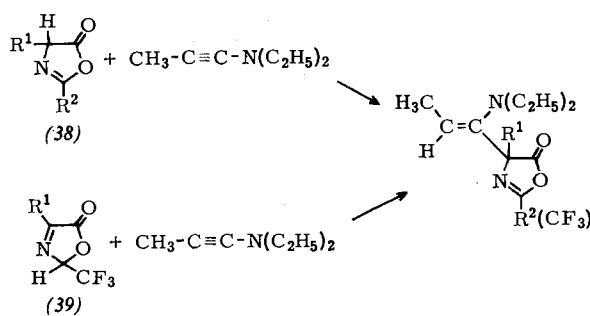
[50] *F. Weygand*, *W. König*, *R. Buijle* u. *H. G. Viehe*, *Chem. Ber.* 98, 3632 (1965).

[51] *F. Weygand*, persönliche Mitteilung; *F. Weygand*, *W. Steglich*, *W. König* u. *G. Höfle*, *Chem. Ber.*, im Druck.

[52] *A. S. Van Mourik*, *E. Harryvan* u. *J. F. Arens*, *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 84, 1 (1965).

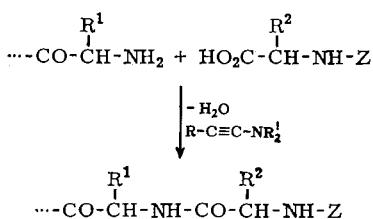
Racemisierung durch Azlactonbildung zu verhindern. Nach Versuchen von *F. Weygand* ließ sich eine teilweise Racemisierung bei der Verknüpfung von zwei Peptiden mit Inaminen bisher nicht vermeiden.

In einigen Fällen wurden Nebenreaktionen beobachtet [50, 52]. So können sich die Inamine an intermediär gebildete Oxazol-5-one (38) oder 2-Trifluormethylpseudooxazol-5-one (39) anlagern.



Auf eine weitere Nebenreaktion, die Addition von *N*-Acylaminosäure-anhydriden an Inamine, gehen wir im Abschnitt 6.5 ein.

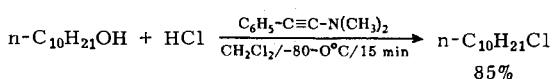
Als Vorteil der Inamine gegenüber den viel verwendeten Carbodiimiden bei der Peptidsynthese ist außer der größeren Reaktionsfähigkeit die leichtere Aufarbeitung des Reaktionsgemisches hervorgehoben worden [51, 52]. Aus Inaminen entstehen *N,N*-disubstitu-



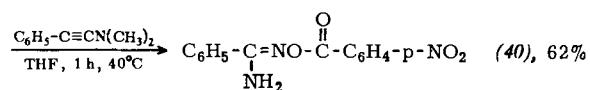
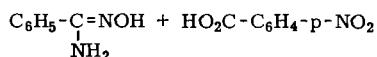
ierte Säureamide, die sich aus den Peptiden meist einfach mit Petroläther extrahieren lassen, während die aus den Carbodiimiden entstehenden disekundären Harnstoffderivate oft nur durch Umkristallisieren der Peptide entfernt werden können.

### 7.2.3. Esterbildung mit Inaminen

Da Inamine mit überschüssigem, wasserfreiem HCl zu Amidchloriden reagieren, die Alkohole in Alkylchloride überführen [27], überrascht es nicht, daß HCl, HBr und HF mit Alkoholen in Gegenwart von Inaminen zu Alkylhalogeniden reagieren [48]. Es ist jedoch noch unklar, ob wirklich die Amidchloride oder vielleicht die  $\alpha$ -Chlor-enamine Zwischenstufen sind.

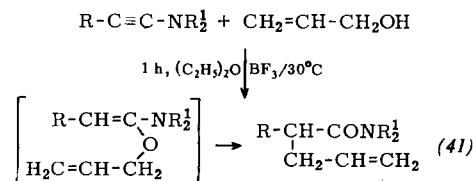


Von praktischer Bedeutung könnte die für die Peptidchemie nützliche und mit Inaminen einfache Synthese von aktivierten Estern, z.B. (40), werden [1, 20].



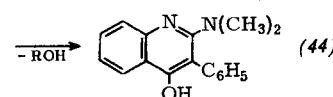
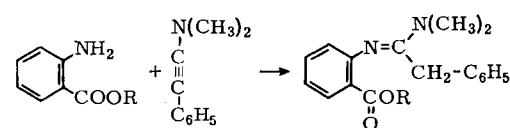
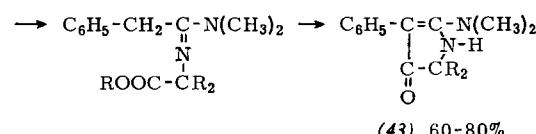
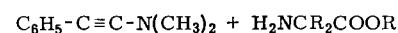
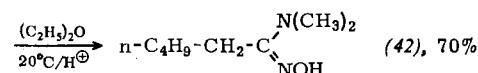
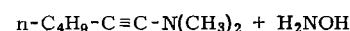
### 7.3. Anlagerung von Alkoholen und Aminen an Inamine

Die leichte Addition von Alkohol an Inamine wird bei Allylalkoholen durch die anschließende Claisen-Umlagerung zu  $\gamma$ -Acrylamiden (41) präparativ nützlich [49].



Mit Allylaminen gelingt gelegentlich eine entsprechende Reaktionsfolge [49], aber erst bei  $250^\circ$  [\*].

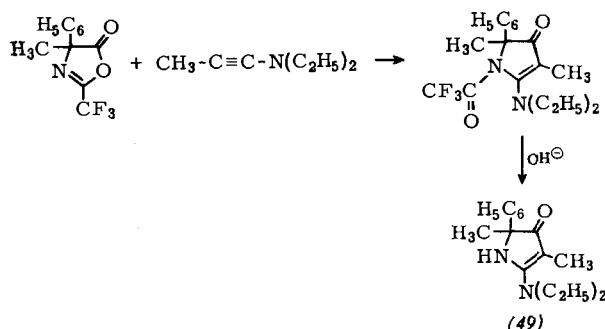
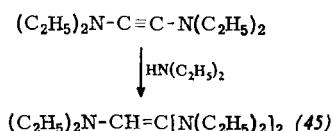
Häufiger angewandt wurde die Anlagerung primärer und sekundärer Amine zu Amidinen (42) und Alkenyldiaminen [48]. Besonders zur Bildung von Aminoderivaten sind diese Reaktionen nützlich, auch für den Einbau von Aminosäuren in Heterocyclen (43), (44) [53].



Indiamine liefern mit sek. Aminen die vorher unbekannten und zum Vergleich mit den Entetraminen interessanten Entriamine (45) mit hohen Ausbeuten [26].

[\*] Auch Propargylalkohole folgen diesem Reaktionsprinzip und ergeben Allenamide (*J. Ficini* und *J. Pouligueu*, persönliche Mitteilung).

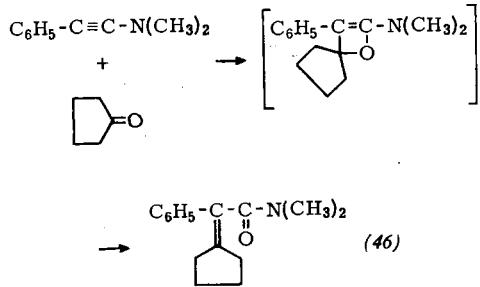
[53] *R. Fuks* u. *H. G. Viehe*, unveröffentlicht; Übersicht: *R. Fuks* u. *H. G. Viehe* in [1].



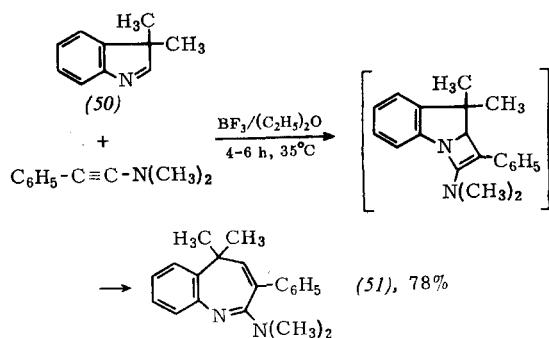
## 7.4. Anlagerungsreaktionen von Inaminen

#### 7.4.1. Anlagerungsreaktionen mit Carbonylverbindungen und deren Iminen

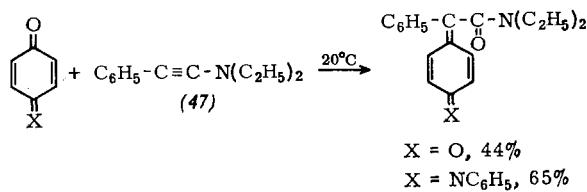
Leichter als andere Acetylene reagieren Inamine mit Aldehyden, Ketonen und reaktionsfähigen Carbonylverbindungen<sup>[54]</sup> wie Ameisensäure-äthylester und Dimethylformamid zu Derivaten von  $\alpha$ -Acrylamiden (46). Bei Katalyse mit  $\text{BF}_3$  oder Säure in Äther verläuft die Reaktion meist exotherm.



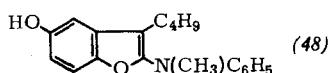
Ähnlich wie die hier genannten Carbonylverbindungen reagieren ihre Imine, wenn auch meist schwieriger. Bei der Anwendung auf cyclische Imine führt die Kondensation mit Inaminen zu Ringerweiterungen [53, 54].



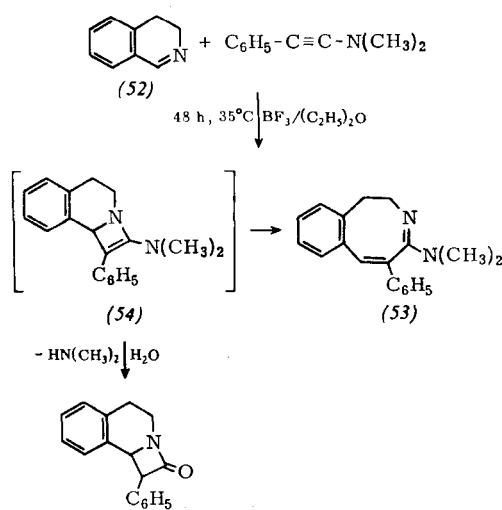
Durch Reduktion mit Lithium-Aluminiumhydrid sind aus den  $\alpha$ -Acrylamiden Allylamine leicht erhältlich. Präparatives Interesse verdient auch die Kondensation von Inaminen mit Säureanhydriden<sup>[51]</sup> (siehe Abschnitt 5) sowie mit *p*-Chinon und mit *N*-Phenyl-*p*-chinonimin. Letztere kondensieren mit Diäthyl-phenyläthynylamin (47) in Benzol unkatalysiert und exotherm<sup>[55]</sup> [\*].



Aus *p*-Chinon und n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-C≡C-N(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> entsteht neben Polymeren auch das Benzofuranderivat (48) mit 13 % Ausbeute.



Bei der Umsetzung von 4,4-disubstituierten Oxazol-5-onen mit Inaminen bilden sich 3-Oxopyrrolin-Derivate<sup>[51]</sup>, z.B. (49).



### 7.4.2. Anlagerungsreaktionen mit polaren C≡C- und C=C-Bindungen

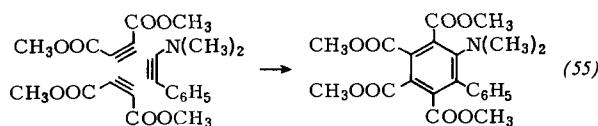
Während Enamine mit Acetylendicarbonsäure-estern zu meist wenig stabilen Cyclobuten-Derivaten reagieren<sup>[56]</sup>, entstehen aus Inaminen Benzolderivate, z.B. (55) [40, 48].

[54] R. Fuks, R. Buijle u. H. G. Viehe, Angew. Chem. 78, 594 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 585 (1966).

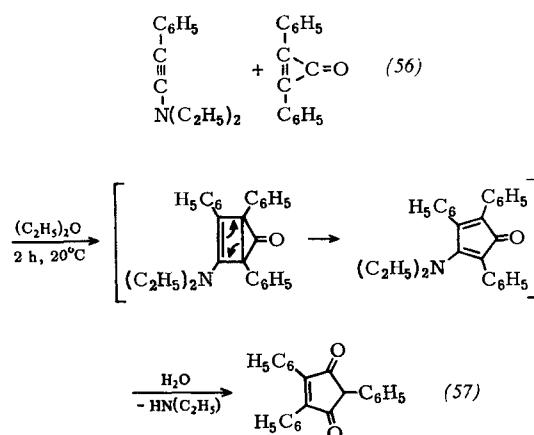
[55] J. Ficini u. A. Krief, Tetrahedron Letters 1967, 2497.

[\*] J. Ficini und A. Krief (persönliche Mitteilung) haben Arylisocyanat mit Inaminen unter 6-Ringbildung kondensiert.

[56] K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett u. J. G. Thweatt, J. org. Chemistry 38, 1464 (1963); 29, 818 (1964).

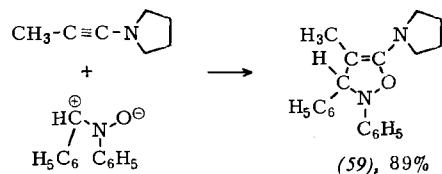
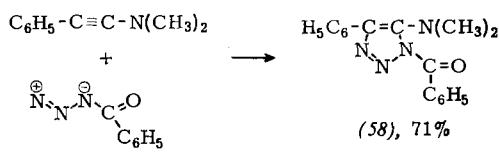


Mit Diphenylcyclopropenon (56) gelingt die Synthese des 1,3,4-Triphenylcyclopenten-2,5-dions (57) [57].



#### 7.4.3. Anlagerung von 1,3-Dipolen

Erwartungsgemäß lassen sich die leicht polarisierbaren Inamine mit 1,3-Dipolen in guten Ausbeuten umsetzen. In Anlehnung an gut untersuchte Vorbilder [58] gelangen z.B. die zu (58) und (59) führenden Reaktionen [54].



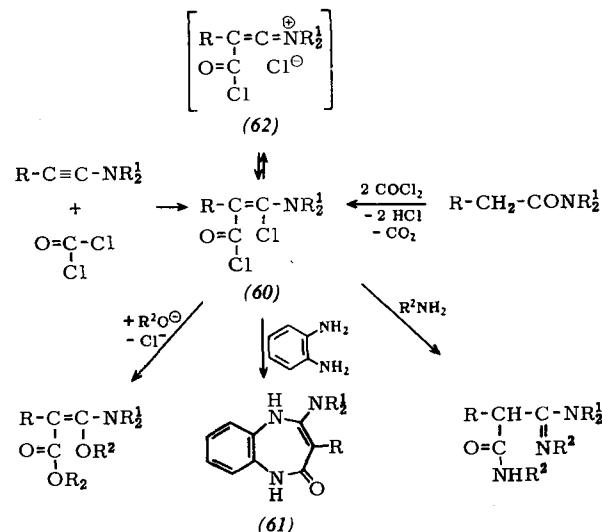
#### 7.5. Acylierung der Inamine

Mit Chloriden organischer und anorganischer Säuren reagieren Inamine unter meist fast quantitativ verlaufender Addition. Besonders nützlich sind die Phosgenaddukte (60), die man auch aus Säureamiden erhalten kann. Sie reagieren gegenüber Aminen und Alkoholaten bifunktionell und ermöglichen dadurch u.a. die Synthese von Heterocyclen, z.B. (61) [59].

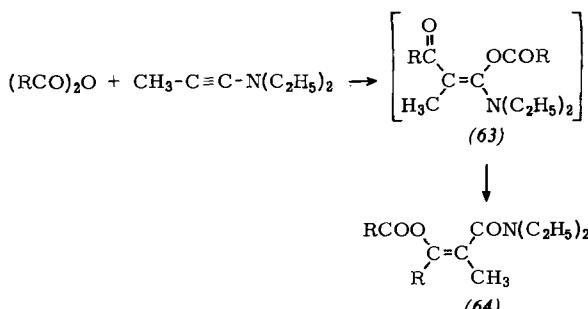
[57] M. Franck-Neumann, Tetrahedron Letters 1966, 341.

[58] R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 (1963).

[59] R. Buijle u. H. G. Viehe, unveröffentlicht.



Die neuen  $\beta$ -Acyl- $\alpha$ -chlorenamine sind recht stabil und lassen sich oft sogar destillieren, offenbar weil die  $\beta$ -Acylgruppe der Bildung der polaren Keteniminum-Grenzstruktur (62) entgegenwirkt (siehe Abschnitt 7.6). Analog den Säurechloriden addieren sich auch Säure-anhydride glatt an Inamine [51]. Die primär entstehenden  $\beta$ -Acyl- $\alpha$ -acyloxyenamine (63) sind jedoch instabil und lagern sich unter den Reaktionsbedingungen sofort in Enolester der  $\beta$ -Ketocarbonsäure-dialkylamide (64) um [60].



Die Enolester (64) können auch aus den  $\beta$ -Acyl- $\alpha$ -chlor-enaminen (60) und Carboxylaten dargestellt werden [51]. Die Acylierung von Inaminen durch Anhydride ist besonders bei Peptidsynthesen von Bedeutung, da die intermediär entstehenden  $N$ -Acylamino-säure-anhydride auf diese Weise der Reaktion mit Aminosäureestern entzogen werden können. Die Nebenreaktion lässt sich jedoch vermeiden, wenn das Inamin langsam zur Carbonsäure getropft und nicht im Überschuß angewendet wird [50].

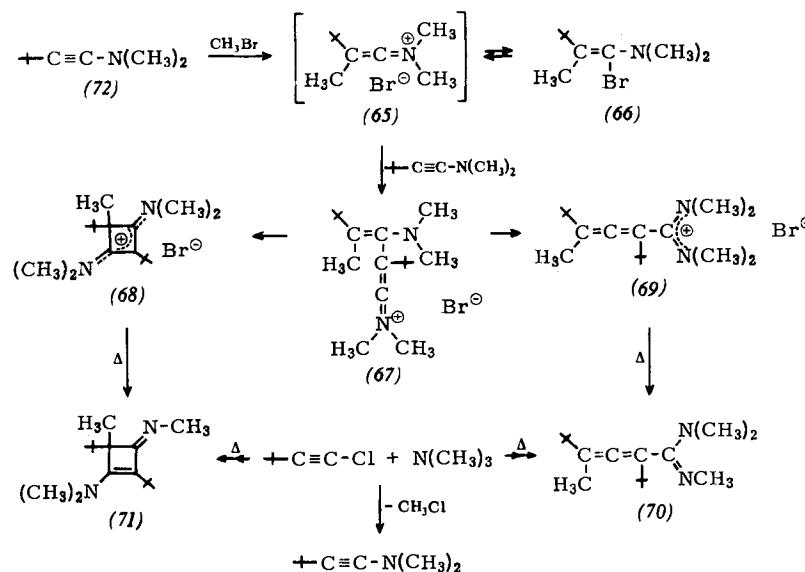
#### 7.6. Dimerisierung von Inaminen mit nucleophilen Reagentien [61]; Alkylierung, Halogenierung und Protonierung (mit starken Säuren)

Die Alkylierung von 3,3-Dimethyl-1-butinyl-dimethylamin mit Methylbromid liefert einen interessanten Vergleich mit den Enaminen: Unter  $\beta$ -C-Alkylierung

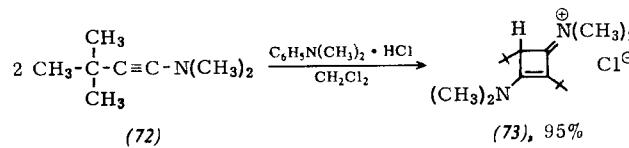
[60] R. B. Woodward u. R. A. Olofson, J. Amer. chem. Soc. 83, 1007 (1961); Tetrahedron Suppl. No. 7, 415 (1966).

[61] H. G. Viehe, R. Buijle, R. Fuks, R. Merényi u. J. M. F. Oth, Angew. Chem. 79, 53 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 77 (1967).

entsteht wahrscheinlich die nicht faßbare Keteniminium-Verbindung (65), die mit der Enaminstruktur (66) im Gleichgewicht stehen dürfte. Mit einem weiteren mol Inamin sollte sich das zur intramolekularen C- und N-Alkylierung fähige Enamin-Keteniminiumsalz (67) bilden. Das mit 73 % Ausbeute isolierte Salzgemisch besteht zu 35 % aus dem Cyclobuten-cyanin-Salz (68) und zu 65 % aus dem Allenamidinium-Salz (69). Beide konnten durch Kristallisation getrennt werden. Durch Pyrolyse entsteht aus (69) unter Entalkylierung das Allenamidin (70), während sich das Cyaninsalz (68) zum Aminocyclobutenimin (71) zersetzt.

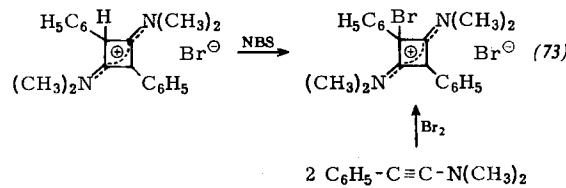


Wie das Formelschema zeigt, erhält man die Verbindungen (70) und (71) auch als Nebenprodukte bei der im Abschnitt 3.4. beschriebenen Inaminsynthese aus tert.-Butylchloracetylen und Trimethylamin. Wohl aus sterischen Gründen bildet sich bei langsamer Zugabe (um Amidchloridbildung und Nebenreaktionen zu vermeiden) von starken Säuren zum Inamin (72) ausschließlich das dem Cyclobutencyanin (68) entsprechende Salz (73) mit 95 % Ausbeute, wenn tertiäre Amine, z.B. Dimethyl-anilin, zugegen sind [53].



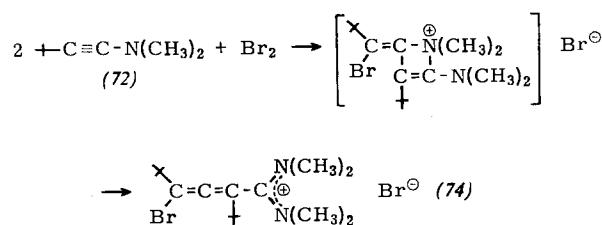
Mit  $\text{HBF}_4$  gelingt die Cyclobutencyanin-Synthese auch ohne Vorsichtsmaßnahmen glatt [49, 61], vielleicht weil das wenig nucleophile  $\text{BF}_4^-$ -Anion die Umwandlung der Keteniminium-Struktur (65) in die weniger polare Enaminstruktur (66) unmöglich macht.

Auch einige Phenyläthinyldialkylamine liefern mit starken Säuren glatt die entsprechenden Cyanine, die sich mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Bromderivate (73) überführen lassen, die man auch bei der direkten Bromierung der Inamine in Dioxan erhält [53]:



Bromiert man statt der Phenyl- die tert.-Butyläthinyldamine, so erhält man, offenbar aus sterischen Grün-

den, mit Ausbeuten bis zu 87 % nur die Allenamidinium-Salze (74) [53].



*Herrn Prof. Weygand danke ich für anregende Diskussionen und für den Erfahrungsaustausch über Peptidreaktionen. Weiterhin habe ich Fräulein Prof. Ficini für interessante Diskussionen und die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse zu danken. Meinen Kollegen, vor allem den Herren R. Buijle, S.Y. Delavarenne, E. Franchimont, R. Fuks, A. Gerondal, A. Halleux, A. Hubert, M. Reinstein, W. Rennerts und P. Valange, möchte ich auch an dieser Stelle für wertvolle Beiträge meinen Dank aussprechen.*

Eingegangen am 27. Januar und 2. Juni 1967 [A 592]