

Desaminierungsreaktionen, 19¹⁾

Intramolekulare Reaktionen von Alkindiazoaten

Wolfgang Kirmse*, Axel Engelmann und Joachim Heese

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität, 463 Bochum, Postfach 2148

Eingegangen am 10. Mai 1973

Alkindiazoate wurden durch Spaltung der entsprechenden Nitrosoharnstoffe oder Nitroso-carbamidsäureester mit Methanol/Methylat erzeugt. Bei Alkindiazoaten mit endständiger Dreifachbindung wurde eine intramolekulare Addition beobachtet, die eine der *Favorskii*-Umlagerung verwandte Reaktionsfolge auslöst und zu Estern führt. Eine Cyclopropanon-Zwischenstufe wurde durch Deuterium-Markierung nachgewiesen. Die Umsetzung des chiralen 1-Äthyl-2-propin-1-diazoats (35) verlief mit 88% Konfigurationsumkehrung (12% Racemisierung) am stickstofftragenden C-Atom. Dieser Befund schließt ein Oxidoallyl-Kation als wesentliche Zwischenstufe aus.

Deamination Reactions, 19¹⁾

Intramolecular Reactions of Alkynediazoates

Alkynediazoates were generated by cleavage of the corresponding nitrosoureas or nitroso-carbamates with methanol/methoxide. Alkynediazoates with terminal triple bonds were found capable of intramolecular addition which produces esters by way of a reaction sequence closely related to the *Favorskii* rearrangement. The intermediacy of a cyclopropanone was demonstrated by deuterium labels. The reaction of chiral 1-ethyl-2-propyne-1-diazoate (35) proceeded with 88% inversion (12% racemization) at the nitrogen bearing carbon atom, thus excluding the oxidoallyl cation as an important intermediate.

Um Desaminierungsreaktionen in stark nucleophilen Medien zu studieren, benutzten wir häufig die alkalische Spaltung von Nitrosoacylaminen. Erster Schritt dieser Reaktionsfolge ist die Ablösung des Acylrestes unter Bildung von Alkyldiazoaten, die aus aprotischen Lösungsmitteln in Form ihrer Alkalisalze isoliert werden können^{2–5)}.

In protischen Lösungsmitteln erfolgt in der Regel rasche Protonierung zum Diazo-hydroxid und Diazonium-Ion. Jedoch läßt sich die Diazoat-Stufe auch unter protischen Bedingungen durch geeignete Funktionen innerhalb des gleichen Moleküls abfangen. Aus 2,3-Epoxyalkandiazooaten (1)⁶⁾ und Allendiazooaten (2)⁷⁾ wurden Pro-

¹⁾ 18. Mittel.: W. Kirmse und J. Alberti, Chem. Ber. 106, 236 (1973).

²⁾ A. Hantzsch und M. Lehmann, Ber. Deut. Chem. Ges. 35, 897 (1902).

³⁾ E. Müller, W. Hoppe, H. Hagenmaier, H. Haiss, R. Huber, W. Rundel und H. Suhr, Chem. Ber. 96, 1712 (1963).

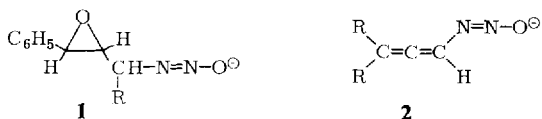
⁴⁾ T. K. Tandy und W. M. Jones, J. Org. Chem. 30, 4257 (1965).

⁵⁾ R. A. Moss, J. Org. Chem. 31, 1082 (1966).

⁶⁾ A. Padwa, N. C. Das und D. Eastman, J. Amer. Chem. Soc. 91, 5178 (1969); A. Padwa, P. Cimiluca und D. Eastman, J. Org. Chem. 37, 805 (1972).

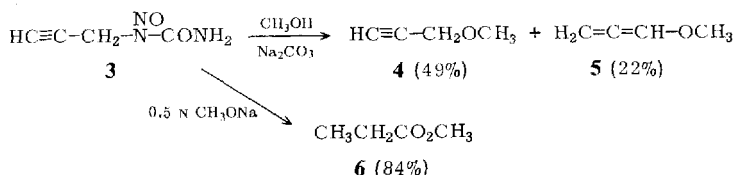
⁷⁾ D. J. Northington und W. M. Jones, Tetrahedron Lett. 1971, 317; J. Org. Chem. 37, 693 (1972).

dukte erhalten, die auf eine intramolekulare nucleophile Reaktion der Diazoat-Gruppe zurückgehen. Wir berichten hier über die intramolekulare Addition von Alkindiazoaten, die eine der *Favorskii*-Umlagerung verwandte Reaktionsfolge auslöst.

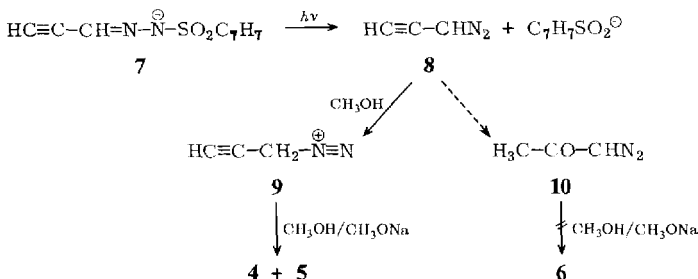


2-Propin-1-diazoat (11)

Die Spaltung von *N*-Nitroso-*N*-(2-propinyl)harnstoff (**3**) mit einer Suspension von Natriumcarbonat in Methanol lieferte 3-Methoxy-1-propin (**4**) (49%) und Methoxyallen (**5**) (22%), deren Bildungsweise bereits an anderer Stelle diskutiert wurde⁸⁾. Bei der Spaltung von **3** mit Natriummethylat in Methanol entstand nur wenig **4** und **5**; stattdessen erhielten wir bis zu 84% Propionsäure-methylester (**6**).



Welche Zwischenstufe der alkalischen Spaltung von **3** ist für die Bildung des Propionsäureesters verantwortlich? Auf einfache Weise lassen sich 1-Diazo-2-propin (**8**) und 2-Propin-1-diazonium-Ion (**9**) ausschließen: Belichtet man Propinal-tosylhydrazon (**7**) in 0,5 N Natriummethylat, so wird durch photochemische Abspaltung von Sulfinat aus dem Tosylhydrazon-Anion⁹⁾ **8** gebildet. Als Endprodukte fanden wir **4** (40%) und **5** (24%), jedoch keinen Propionsäureester. Dies zeigt, daß **8** auch in 0,5 N Natriummethylat nur in der üblichen Weise über **9** in Solvolysenprodukte übergeht. Auch Diazoacetone (**10**) scheiden als Zwischenstufe der Esterbildung aus, da es unter den Reaktionsbedingungen keine *Wolff*-Umlagerung eingeht.

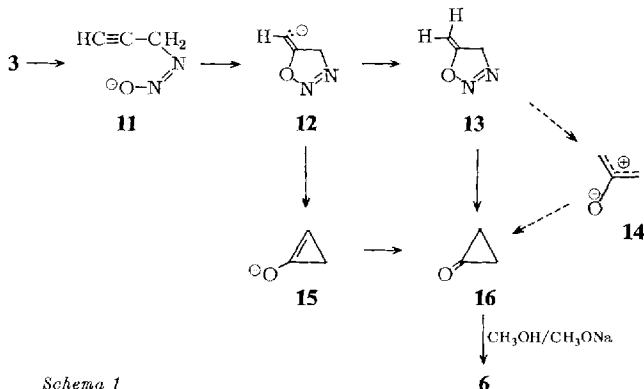


Der Ausschluß von **8**, **9** und **10** als Vorstufe von **6** macht es wahrscheinlich, daß die Esterbildung durch eine nucleophile Addition des Diazoats an die Dreifachbindung eingeleitet wird. Hierfür spricht auch, daß Ersatz des Acetylen-Wasserstoffs durch eine

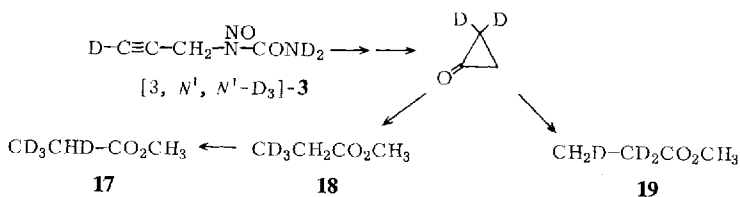
⁸⁾ W. Kirmse und J. Heese, Chem. Commun. **1971**, 258.

⁹⁾ W. G. Dauben und F. G. Willey, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 1497 (1962).

Methylgruppe diese Reaktion vollständig unterbindet (s. u.). Zur intramolekularen Addition muß das Diazoat **11** in der *syn*-Form vorliegen. Eugen Müller und Mitarbeiter³⁾ haben die *syn*-Struktur des durch Alkalisplaltung von Nitrosoacylaminen erhaltenen Methylidiazosats durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Man darf daher annehmen, daß auch andere Diazoate bei analoger Darstellung in der *syn*-Form entstehen. Die weitere Umwandlung in den Ester könnte auf verschiedenen, im Schema 1 skizzierten Wegen erfolgen. Allen Wegen gemeinsam ist das Cyclopropanon **16** als unmittelbare Vorstufe des Esters **6**.

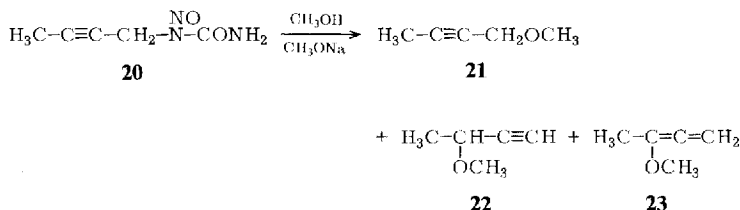


Als Nachweis für **16** kann die Gleichwertigkeit von C-2^α und C-3 des Cyclopropanons (= C-3 und C-1 des Diazoats **11**) dienen. Wir führten diesen Nachweis mit Hilfe einseitiger Deuterium-Markierung. Austausch des (2-Propinyl)harnstoffs mit D₂O/Triäthylamin und anschließende Nitrosierung ergab [3, N', N'-D₃]-**3**. Umsetzung dieser Verbindung mit 0.5 N Natriummethylat in CH₃OD führte zu Propionsäureester, der drei Deuterium-Atome pro Moleküle enthält. Zwei davon stammen aus dem Lösungsmittel; nach Schema 1 wird ein Deuterium bei der Bildung, ein zweites bei der Öffnung des Cyclopropanons eingebaut. Laut NMR-Spektrum verteilt sich der restliche Wasserstoff auf die α- und β-Position des Propionsäureesters im Verhältnis 43 : 57. Das deuterium-entkoppelte NMR-Spektrum zeigt scharfe Singulets für α- und β-Protonen; der Wasserstoff muß sich daher *entweder* in α-Stellung *oder* in β-Stellung, nicht aber in beiden Positionen befinden. Der erhaltene Propionsäureester ist demnach ein Gemisch von **17** und **19**; hinzu kommt eine kleine Menge **18**, die durch nachträglichen, basenkatalysierten Austausch entsteht. Das von 1 abweichende Verhältnis der α- und β-H ist zum Teil auf die Bildung von **17**, zum Teil auf einen Isotopeneffekt bei der Öffnung des deuterierten Cyclopropanons zurückzuführen.



2-Butin-1-diazoat

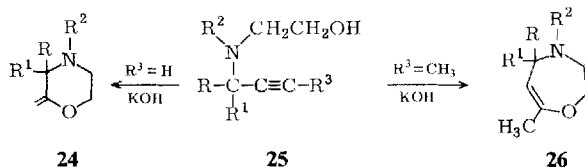
Die alkalische Spaltung von *N*-(2-Butinyl)-*N*-nitrosoharnstoff (**20**) in Methanol gab auch bei hoher Basenkonzentration keinen Ester, sondern ausschließlich 1-Methoxy-2-butin (**21**), 3-Methoxy-1-butin (**22**) und 3-Methoxy-1,2-butadien (**23**). Die Bildungsweise der Äther wurde bereits an anderer Stelle diskutiert⁸⁾. Die Produktverteilung wurde durch die Basenkonzentration nur wenig beeinflusst (Tab. 1).



Tab. 1. Produkte der alkalischen Spaltung von *N*-(2-Butinyl)-*N*-nitrosoharnstoff (**20**)

Base	21	Ausb. (%) 22	23
NaHCO ₃ (Suspension)	76.0	0.3	7.7
Na ₂ CO ₃ (Suspension)	73.5	1.1	6.5
0.5 N NaOCH ₃	64.5	1.4	4.4
1.0 N NaOCH ₃	70.5	2.0	4.6
1.5 N NaOCH ₃	65.5	3.0	4.1

Das Ausbleiben der intramolekularen Addition bei 2-Butin-1-diazoat erklären wir durch den elektronendrückenden Effekt der Methylgruppe (Destabilisierung der Zwischenstufe **12** bei Ersatz von H durch CH₃). Die Addition wird hierdurch so verlangsamt, daß sie nicht mehr mit der Protonierung des Diazoats konkurrieren kann. Parallelen hierzu findet man bei der basenkatalysierten Cyclisierung von **25**, die mit R³ = H zu Methylenmorpholin (**24**) führt¹⁰⁾, mit R³ = CH₃ dagegen Oxazepine (**26**) liefert¹¹⁾.



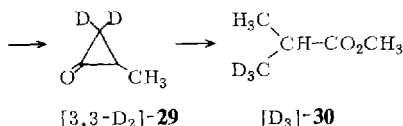
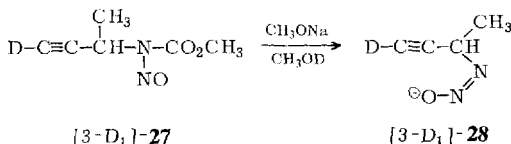
1-Methyl-2-propin-1-diazoat (**28**)

Die Spaltung von *N*-(1-Methyl-2-propinyl)-*N*-nitrosocarbamidsäure-methylester (**27**) mit 0.5 N NaOCH₃ ergab 59% Isobuttersäure-methylester (**30**) und 5% **22**. Bei geringerer Basenkonzentration war **22** Hauptprodukt, begleitet von kleineren Mengen isomerer Äther⁸⁾. Die Umlagerung der unverzweigten Kohlenstoffkette von **27** in die verzweigte Struktur **30** entspricht dem Cyclopropanon-Mechanismus (Schema 1):

¹⁰⁾ N. R. Easton, D. R. Cassady und R. D. Dillard, J. Org. Chem. **28**, 448 (1963); A. T. Bottini, J. A. Mullikin und C. J. Morris, J. Org. Chem. **29**, 373 (1964).

¹¹⁾ R. D. Dillard und N. E. Easton, J. Org. Chem. **31**, 122 (1966).

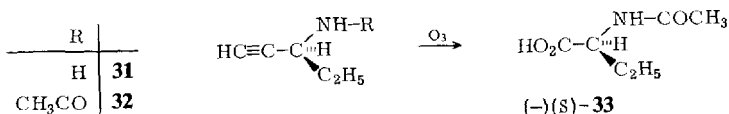
2-Methylcyclopropanon (**29**) wird durch Methylat unter Bildung des stabileren (primären) Carbanions geöffnet. Einen weiteren Beleg bietet die Umsetzung der deuterierten Verbindung [3-D₁]-**27** in CH₃OD, die zu einem dreifach deuterierten Isobuttersäureester führte. Bei einem Reaktionsverlauf gemäß Schema 1 sollte sich das gesamte Deuterium in einer der Methylgruppen befinden. Das NMR-Spektrum (sauberes Quartett des α-H bei D-Entkopplung) und das Massenspektrum (Peaks bei M - 15 und M - 18) von [D₃]-**30** bestätigen diese Erwartung.



(R)-1-Äthyl-2-propin-1-diazoat (**35**)

Die bisher geschilderten Versuche sichern eine Cyclopropanon-Vorstufe der Ester **6** bzw. **30** und machen eine nucleophile Addition des Diazoats an die Dreifachbindung als einleitenden Schritt der Ester-Bildung wahrscheinlich. Offen bleibt zunächst die Frage, wie die Primärprodukte der Cyclisierung (**12** oder **13**) in das Cyclopropanon übergehen. Die Stickstoffabspaltung aus **13** könnte das Oxidoallyl-Kation **14** ergeben, das dem Cyclopropanon **16** äquivalent ist oder mit ihm im Gleichgewicht steht¹²⁾. Um diese Möglichkeit zu prüfen, führten wir die Umsetzung mit dem chiralen 1-Äthyl-2-propin-1-diazoat (**35**) aus. Das Auftreten des planaren Oxidoallyl-Kations als Zwischenstufe müßte in diesem Fall zum Verlust der optischen Aktivität führen.

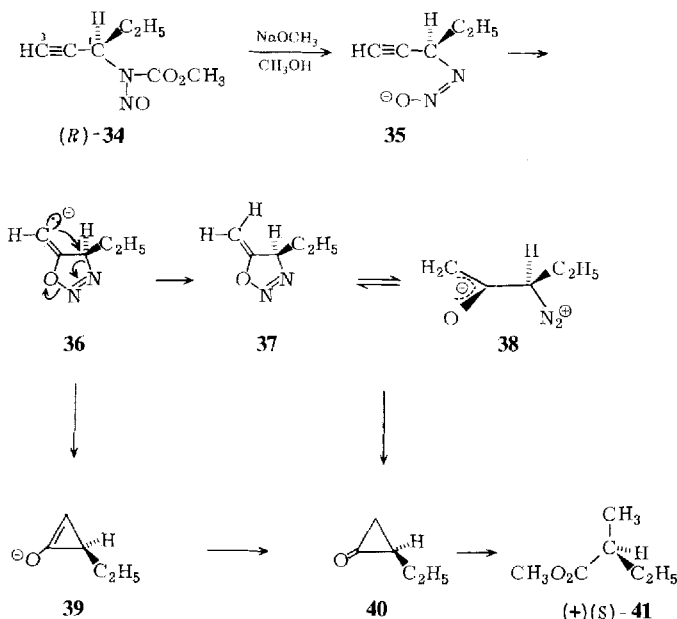
Die Racematspaltung von (1-Äthyl-2-propinyl)amin (**31**) gelang mittels (+)(S)-Weinsäure. Die enantiomere Reinheit wurde NMR-spektroskopisch nach Umsetzung mit (+)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)phenylelessigsäurechlorid¹³⁾ bestimmt: ein Präparat mit $[\alpha]_D^{25} = -14.58^\circ$ (unverdünnt) enthielt 95.2% des (–)-Antipoden und 4.8% des (+)-Antipoden; die maximale Drehung berechnet man hieraus zu $[\alpha]_D^{25} = -16.1^\circ$. Die absolute Konfiguration wurde durch Ozonolyse des Acetylderivats **32** von (–)-**31** zur bekannten (–)(S)-α-Acetamidobuttersäure (**33**) festgelegt.



¹²⁾ N. J. Turro und W. B. Hammond, *Tetrahedron* **24**, 6017, 6029 (1968); N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling und W. B. Hammond, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 2283 (1969); Theorie: R. Hoffmann, ebenda **90**, 1475 (1968); N. Bodor, M. J. S. Dewar, A. Harget und E. Haselbach, ebenda **92**, 3854 (1970).

¹³⁾ J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969).

Aus (+)(*R*)-**31** (optische Reinheit 68,4%) stellten wir *N*-(1-Äthyl-2-propinyl)-*N*-nitrosocarbaminsäure-methylester (**34**) her. Die Reaktion von **34** mit 0,5 *N* NaOCH₃ ergab 69% (+)(*S*)-2-Methylbuttersäure-methylester (**41**) (optische Reinheit 60,4%)¹⁴. Die Umsetzung des (*R*)-1-Äthyl-2-propin-1-diazoats (**35**) verläuft demnach mit 88% Konfigurationsumkehrung (12% Racemisierung) am Chiralitätszentrum.

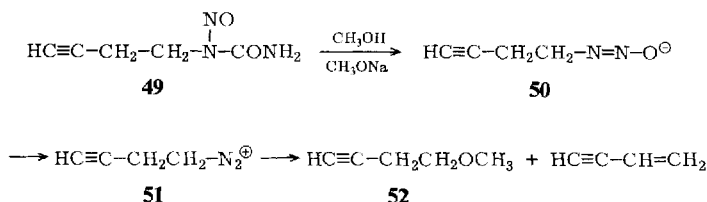


Die hohe Stereospezifität der Ester-Bildung schließt eine wesentliche Beteiligung des Oxidoallyl-Kations am Reaktionsgeschehen aus. Hauptsächlich muß eine Verdrängung des Stickstoffs von C-1 durch Rückseiten-Angriff des C-3 erfolgen (Bezifferung des Ausgangsmaterials **34**). Für einen solchen Synchronprozeß erscheint das Methylen-oxadiazolin **37** wenig geeignet, da das p-Orbital an C-3 und das σ -Orbital der C-1—N-Bindung senkrecht zueinander stehen. Erst nach Öffnung der N—O-Bindung kann in dem Diazonium-Betain **38** die erforderliche parallele Anordnung eingestellt werden. Eine weitere attraktive Möglichkeit bietet das primär gebildete Methylen-oxadiazolin-Anion **36**, dessen nichtbindendes Elektronenpaar ein sp²-Orbital in der Ebene der C-3—N-Bindung besetzt. Hier würde die Synchronreaktion zunächst zum Enolat **39** des Cyclopropanons **40** führen. Leider läßt sich die Reihenfolge von Stickstoffabspaltung und Protonierung experimentell nicht bestimmen. Ebenso bleibt offen, ob die teilweise Racemisierung (12%) vor oder nach der Bildung des Cyclopropanons **40** eintritt¹⁵.

¹⁴) Durch Kontrollversuche wurde eine Racemisierung von **41** in 0,5 *N* NaOCH₃ (1 h, 25°C) ausgeschlossen. Zur Racemisierung bei höherer Basenkonzentration vgl. J. Kenyon und D. P. Young, J. Chem. Soc. **1940**, 216.

¹⁵) Zur Racemisierung von Cyclopropanonen vgl. D. B. Sclove, J. F. Pazos, R. L. Camp und F. D. Greene, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 7488 (1970).

phile Addition des Alkindiazoates ist offenbar auf Propargyl-Systeme (**11**, **28**, **35** und **46**) beschränkt; bei einem Homopropargyl-System wie **50** vermag sie nicht mit der Protonierung des Diazoats zu konkurrieren. Ein elektrophiler Angriff des Diazonium-Ions **51** oder des entsprechenden Carbonium-Ions auf die Dreifachbindung würde ebenfalls zu Cyclobutanon führen; die Solvolyseversuche von *Hanack* und *Hummel*¹⁷⁾ haben jedoch gezeigt, daß eine Nachbargruppenbeteiligung der Dreifachbindung nur in schwach nucleophilen Medien (z. B. Trifluoressigsäure) auftritt.



Wir danken Herrn Dr. D. Müller für die Aufnahme von Massenspektren, Herrn Dr. W. Dietrich für deuterium-entkoppelte NMR-Spektren und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für eine Forschungsbeihilfe.

Experimenteller Teil

N-Nitroso-*N*-(2-propinyl)harnstoff (**3**): Zu 9.8 g (0.1 mol) (2-Propinyl)harnstoff¹⁸⁾, Schmp. 129–130°C, in 40 ml Wasser gab man bei 0°C eine Mischung von 6.0 ml konz. Schwefelsäure und 10 ml Wasser. Anschließend tropfte man unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz 8.0 g (0.12 mol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser zu, saugte ab und wusch mit Eiswasser. Weiteres Produkt erhielt man durch Extrahieren der wäßr. Phase mit Äther. Ausb. 5.0 g (40%), Schmp. 71°C (Zers.) (aus Pentan).

C₄H₅N₃O₂ (128.0) Ber. C 37.80 H 3.97 N 33.06 Gef. C 37.50 H 4.08 N 33.02

Alkalische Spaltung von **3**

a) *Mit Natriumcarbonat*: Zu einer Suspension von 7.0 g (66 mmol) Natriumcarbonat in 80 ml Methanol tropfte man 4.0 g (31 mmol) **3** in 50 ml Methanol und rührte 20 h bei Raumtemp. Zur quantitativen Analyse entnahm man einen Teil der Lösung, setzte 3-Methoxy-1-propen als inneren Standard zu, verdünnte mit Wasser, schüttelte mit n-Pentan aus und untersuchte den Pentan-Auszug gaschromatographisch: Fraktometer F7 (Perkin-Elmer), 4 m Säule mit 15% Tetraäthylenglycoldimethyläther (Tetraglyme) auf Chromosorb W, 55°, 88 ml/min Wasserstoff. Retentionszeiten: 3-Methoxy-1-propen (Standard) 5.05 min, Methoxyallen (**5**, 22%) 8.4 min, 3-Methoxy-1-propin (**4**, 49%) 16.7 min. Zur präparativen Aufarbeitung wurden die ersten 30 ml über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert, mit 30 ml Wasser verdünnt und 5 mal mit je 5 ml Pentan ausgeschüttelt. Die Pentanauszüge wusch man mit 25 ml Eiswasser, trocknete über Kaliumcarbonat und trennte **4** und **5** durch PGC (Säule 2 × 200 cm, 15% Trikresylphosphat auf Kieselgur, 50°, 0.4 atü Helium). Isolierte Ausb.: 210 mg (9%) **5**¹⁹⁾ und 250 mg (11.5%) **4**²⁰⁾. Die NMR- und IR-Spektren stimmen mit denen authent. Proben überein (**4** wurde durch Methylierung von Propargylalkohol mit Dimethylsulfat/NaOH nach *Reppe*²⁰⁾ dargestellt).

¹⁷⁾ K. Hummel und M. Hanack, *Liebigs Ann. Chem.* **746**, 211 (1971).

¹⁸⁾ K. Sato, *Nippon Kagaku Zasshi* **76**, 1404 (1955) [*C. A.* **51**, 17760 (1957)].

¹⁹⁾ J. Hine, L. G. Mahone und C. L. Liotta, *J. Org. Chem.* **32**, 2600 (1967).

²⁰⁾ W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.* **596**, 1 (1955), dort S. 74.

b) *Mit Natriummethylat*: Die Umsetzung führte man wie unter a), jedoch mit 2 Äquivv. Natriummethylat als Base aus. Das analytische GC zeigte neben wenig **4** und **5** (Verhältnis 1:2) 84% Propionsäure-methylester (**6**) (Ret.-Zeit 18.7 min). Durch PGC isoliertes **6** (300 mg = 12%) stimmte mit einem authent. Präparat²¹⁾ in allen spektroskopischen Daten überein.

Propinal-tosylhydrazon (7): Zu einer methanol. Lösung von 18.6 g (0.2 mol) *p*-Toluol-sulfonsäurehydrazid, der man ca. 3 ml mit HCl-Gas gesättigtes Methanol zugesetzt hatte, tropfte man bei 0°C 4.2 g (80 mmol) Propinal²²⁾. Nach 30 min wurde Wasser zugegeben, bis eine bleibende Trübung auftrat. **7** kristallisierte langsam aus. Ausb. 12 g (68%), Schmp. 130°C (Zers.) (aus Methanol/Wasser).

C₁₀H₁₀N₂O₂S (222.3) Ber. C 54.05 H 4.54 N 12.61 Gef. C 53.87 H 4.62 N 12.55

2 mmol **7** in 8 ml Methanol wurden in Gegenwart verschiedener Mengen Natriummethylat (Tab. 2) in einem Quarz-Ringgefäß mit einer Quecksilberdampflampe Q 81 (Hanau) 2 h bestrahlt. Die Stickstoffentwicklung war quantitativ. Man neutralisierte den Methylat-Überschuß mit Natriumhydrogensulfat und analysierte die überstehende Lösung nach Zugabe von 3-Methoxy-1-propen als Standard wie oben beschrieben.

Tab. 2. Photolyse von Propinal-tosylhydrazon (**7**) in Methanol/Natriummethylat

NaOCH ₃	4	5	Gesamtausb. (%)
0.25 N	67.5	32.5	53.5
0.5 N	63.0	37.0	64.0
1.0 N	61.5	38.5	58.5
1.5 N	64.5	35.5	63.0

[3, N', N'-D₃]-N-Nitroso-N-(2-propinyl)harnstoff ([3, N', N'-D₃]-**3**): 1.47 g (15 mmol) (2-Propinyl)harnstoff, 3 ml D₂O und 10 Tropfen Triäthylamin erhitze man langsam zum Sieden, dampfte am Rotationsverdampfer zur Trockene ein und wiederholte dies dreimal. Das IR-Spektrum zeigte eine nahezu vollständige Umwandlung von $\equiv\text{C}-\text{H}$ (3270 cm⁻¹) in $\equiv\text{C}-\text{D}$ (1975 cm⁻¹). Zu 612 mg (6 mmol) des deuterierten Harnstoffs und 540 mg (6.6 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in 15 ml Äther tropfte man bei -10 bis -20°C 0.31 ml (5 mmol) N₂O₄ in 7 ml Äther, rührte 1 h, saugte ab, wusch die Ätherphase 5 mal mit je 2 ml D₂O und ätherte die Waschflüssigkeit nochmals aus. Die vereinigten Ätherlösungen trocknete man über Natriumsulfat, engte i. Vak. bis zur Abscheidung der ersten Kristalle ein und fällte dann den Nitrosoharnstoff mit Pentan aus. Ausb. 421 mg (53.5%), Schmp. 69°C (Zers.).

Die Umsetzung von [3, N', N'-D₃]-**3** (258 mg = 2 mmol) mit 4 mmol Natriummethylat in 8.2 ml CH₃OD folgte den Angaben für **3**; gaschromatographische Isolierung: Varian Aerograph 90-P, 4 m-Säule mit 20% Carbowax 20 auf Chromosorb W, 80°, 100 ml Helium/min.

NMR (CCl₄, TMS als innerer Standard): m 1.05 (CH₃-C), m 2.18 (CH₂), s 4.55 ppm (O-CH₃). Die Multipletts bei 1.05 und 2.18 ppm wurden bei Deuterium-Entkopplung (Bruker HFX-90) zu scharfen Singulettts.

Massenspektren (Varian-MAT CH 5, 11 eV, Bereich des Molekül-Ions):

m/e	87	88	89	90	91	92
6	0.0	100.0	4.6			
D ₃ - 6			0.0	5.4	100.0	6.9

²¹⁾ A. I. Vogel, J. Chem. Soc. **1948**, 624.

²²⁾ J. C. Sauer, Org. Syn., Coll. Vol. IV, 813 (1963).

Die hieraus berechnete Isotopen-Verteilung ist 5.0% D₂, 92.85% D₃, 2.15% D₄. Die überschüssigen Protonen der D₂-Spezies verteilen sich (ohne Isotopeneffekt) auf α - und β -Position im Verhältnis 5:7. Hiermit und unter Berücksichtigung von **17** (= [D₄]-**6**) ergibt sich ein Verhältnis α -H/ β -H = 49.4:51.6 (ohne Isotopeneffekt). Das NMR-spektroskopisch gefundene Verhältnis 43:57 deutet auf einen sekundären Isotopeneffekt (k_H/k_D ca. 1.25) bei der Ringöffnung hin.

N-(2-Butinyl)-*N*-nitrosoharnstoff (**20**): 6.0 g (57 mmol) 2-Butinylamin-hydrochlorid²³⁾ und 10 g (0.12 mol) Kaliumcyanat in 50 ml Wasser wurden auf pH 8 gebracht, langsam auf 100°C erwärmt und 5 min zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen ausfallende Kristalle wurden abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Die wäßr. Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand 12 h mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Essigester und einmal aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (65%) (2-Butinyl)harnstoff, Schmp. 129–130°C.

NMR (in D₂O, TMS extern): t 1.81 (J = 2.5 Hz, 3H); q 3.84 (J = 2.5 Hz, 2H).

C₅H₈N₂O (112.1) Ber. C 53.55 H 7.19 N 24.99 Gef. C 53.28 H 7.23 N 24.54

Die Nitrosierung erfolgte nach den Angaben für **3**; Ausb. 52% **20**, Schmp. 105–106°C (Zers.) (aus n-Hexan).

C₅H₇N₃O₂ (141.2) Ber. C 42.55 H 5.00 N 26.78 Gef. C 42.37 H 5.16 N 26.95

Die Umsetzung von **20** in Methanol bei verschiedener Methylat-Konzentration (Tab. 1) erfolgte wie für **3** beschrieben, die Ausbeute-Bestimmung mit Benzol als innerem Standard und die Identifizierung der Produkte durch Vergleich mit authent. Proben. GC: Fraktometer F 7, 2 m-Säule mit 15% Trikresylphosphat auf Chromosorb W, 80°, 90 ml/min Wasserstoff. Retentionszeiten: 3-Methoxy-1-butin (**22**) 4.85 min, 3-Methoxy-1,2-butadien (**23**) 6.20 min, Benzol (Standard) 8.9 min, 1-Methoxy-2-butin (**21**)²⁴⁾ 14.85 min.

3-Methoxy-1-butin (**22**) wurde analog **4**²⁰⁾ dargestellt; Sdp. 59–60°C; NMR (CCl₄, TMS als innerer Standard): d 1.38 (J = 6.5 Hz, 3H, C–CH₃); d 2.36 (J = 2.5 Hz, 1H, HC); s 3.33 (3H, OCH₃); m 3.99 (3-H) ppm. Die Isomerisierung von **22** nach Lit.¹⁹⁾ gab ein Gemisch von 65% 3-Methoxy-1,2-butadien (**23**) [IR: 1930 cm⁻¹; NMR: t 1.84 (J = 3 Hz, C–CH₃); s 3.33 (OCH₃), q 5.30 (J = 3 Hz, =CH₂)] und 35% 2-Methoxy-1,3-butadien²⁵⁾ [IR: 1650 cm⁻¹; NMR: s 3.58 (OCH₃); s 4.05 (=CH₂); m 5.01, dd 5.48, dd 6.13 (J_{trans} = 17 Hz, J_{cis} = 10.5 Hz, J_{gem} = 3 Hz, –CH–CH₂) ppm], die präparativ nicht getrennt werden konnten.

N-(1-Methyl-2-propinyl)-*N*-nitrosocarbaminsäure-methylester (**27**): Zu 6.9 g (0.1 mol) (1-Methyl-2-propinyl)amin²⁶⁾ in 25 ml Äther tropfte man unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz 6.0 g (63 mmol) Chlorameisensäure-methylester. Weitere 6.0 g Chlorameisensäure-methylester wurden gleichzeitig mit 5 g (125 mmol) Natriumhydroxid in 7 ml Wasser zugetropft. Nach 1 h wurde die Ätherphase abgetrennt, nochmals mit 20 ml Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen über Kaliumcarbonat getrocknet, i. Vak. der Äther entfernt und über eine 1-m-Drehband-Kolonnen destilliert. Ausb. 6.1 g (48%) *N*-(1-Methyl-2-propinyl)carbaminsäure-methylester, Sdp. 90.5°C/12.5 Torr, Schmp. 41–43°C.

NMR (CCl₄, TMS als innerer Standard): d 1.42 (J = 7.5 Hz, C–CH₃); d 2.32 (J = 2.5 Hz, HC=); s 3.65 (OCH₃); m 4.5 (1-H); d 5.9 (J = 7.5 Hz, NH) ppm.

C₆H₉NO₂ (127.1) Ber. C 56.68 H 7.14 N 11.02 Gef. C 56.78 H 7.26 N 10.84

²³⁾ A. Marszak-Fleury, Bull. Soc. Chim. France **1958**, 480.

²⁴⁾ R. Couffignal, M. Gaudemar und P. Perriot, Bull. Soc. Chim. France **967**, 3909.

²⁵⁾ R. O. Norris, J. J. Verbanc und G. F. Hennion, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 1159 (1938).

²⁶⁾ A. Marszak-Fleury, C. R. Acad. Sci. **242**, 1046 (1956).

Die Nitrosierung von 1.27 g (10 mmol) des Carbamidsäureesters in 15 ml Äther erfolgte unter Zusatz von 2.0 g Natriumacetat mit 1.8 g (20 mmol) N_2O_4 in 5 ml Äther bei -15 bis -20°C (vgl. Darst. von $[\text{D}_3]\text{-3}$). Nach Abziehen des Äthers verblieben 1.0 g (70%) **27** als gelbes, zersetliches Öl, das sofort weiter verarbeitet wurde.

Die Umsetzung von **27** in 0.5 N NaOCH_3 , wie für **3** beschrieben, ergab 5% **22** und 59% Isobuttersäure-methylester (**30**)²¹⁾ (Ret.-Zeit. 9.3 min, GC-Bedingungen wie bei den Umsetzungen von **20**). Die Darstellung und Umsetzung von $[\text{D}_3]\text{-27}$ folgte den Angaben für $[\text{3}, \text{N}', \text{N}'\text{-D}_3]\text{-3}$. $[\text{D}_3]\text{-30}$ wurde durch PGC isoliert (Varian 90-P, 4 m-Säule mit 20% Silikonöl SE 52 auf Chromosorb W, 80° , 100 ml/min Helium).

NMR (CCl_4): d 1.08 ($J \approx 7$ Hz, C- CH_3); q 2.42 ($J = 7$ Hz, $\alpha\text{-H}$); s 3.56 (OCH_3) ppm. Scharfe Kopplungsmuster wurden nur bei Deuterium-Entkopplung (Bruker HFX-90) erhalten.

Massenspektren (Varian-MAT CH5): m/e (Intensität). **30**: 102 (13.8), 87 (26.5), 71 (47.7), 59 (30.9), 43 (100). $[\text{D}_3]\text{-30}$: 105 (6.8), 90 (4.8), 87 (8.6), 74 (27.5), 59 (21.9), 46 (100).

(1-Äthyl-2-propinyl)amin (**31**) wurde analog (1-Methyl-2-propinyl)amin²⁶⁾ dargestellt. Aus 1-Pentin-3-ol²⁷⁾ erhielt man in üblicher Weise mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid/Pyridin den *p*-Toluolsulfonsäureester (Schmp. 43°C). 80 g (0.33 mol) davon in 350 ml Äther tropfte man in 3.5 h zu einer Suspension von 0.33 mol Natriumamid in 350 ml Ammoniak, rührte 4 h bei der Siedetem. des Ammoniaks, tropfte 200 ml Methanol zu und ließ das Ammoniak über Nacht verdampfen. Man saugte ab, säuerte das Filtrat an und extrahierte mit Äther. Die wäbr. Phase brachte man mit konz. Natronlauge auf pH 12–13 und extrahierte erneut mit Äther. Aus dem zweiten, über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszug fällte man **31**·HCl durch Einleiten von Chlorwasserstoff.

$[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]\text{Cl}$ (119.2) Ber. C 50.22 H 8.43 N 11.71 Gef. C 50.66 H 8.83 N 11.48

Das freie Amin erhielt man aus dem Hydrochlorid durch wäbr. Natronlauge, Ätherextraktion und Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne, Ausb. 15 g (54%), Sdp. $58-63^\circ\text{C}/177$ Torr.

Racematspaltung: Zu einer gesätt. Lösung von 50 g (0.33 mol) (+)(*S*)-Weinsäure in 96proz. Äthanol (450–500 ml) tropfte man 25 g (0.3 mol) **31**. Nach Abkühlen wurde das weinsaure Salz abgesaugt, Ausb. 65 g (92%). Man löste das Salz in siedendem Äthanol (ca. 2.5 Liter). Beim Abkühlen auf Raumtemp. über Nacht fiel das schwerer lösliche Diastereomere aus und wurde nochmals aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 27.5 g. Mit Natronlauge wurden 7.8 g (69%) (–)-**31** freigesetzt, d_4^{20} 0.825, $[\alpha]_D^{20} = -14.58^\circ$ (unverdünnt). Beim Einengen der Mutterlaugen trennte man zunächst noch kleinere Mengen des schwerlöslichen Diastereomeren ab und erhielt schließlich durch Auskristallisieren im Kühltisch 25 g des leicht löslichen Diastereomeren; hieraus gewann man 6.4 g (55%) (+)-**31**, $[\alpha]_D^{20} = +10.67^\circ$.

Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit wurden 83 mg (1 mmol) **31** in 0.5 ml CCl_4 /Pyridin (1:1) mit 280 mg (1.1 mmol) (+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäurechlorid¹³⁾ 12 h geschüttelt. Anschließend versetzte man mit 7 ml Wasser und 30 ml Äther, trennte die Ätherphase ab, wusch mit 2 N HCl, gesätt. NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, entfernte den Äther i. Vak. und löste den Rückstand in C_6F_6 bzw. CDCl_3 .

^{19}F -NMR (Bruker HFX-90, C_6F_6 als Lösungsmittel, CFCl_3 als innerer Standard): Amid aus (+)-**31**: +69.5 und +69.7 ppm, Integrale 84.2:15.8. Amid aus (–)-**31**: Integrale 4.8:95.2. – ^1H -NMR (in CDCl_3 , TMS als Standard): Amid aus (+)-**31**: OCH_3 bei 3.55 ppm, Amid aus (–)-**31**: OCH_3 bei 3.46 ppm. Wegen der Verbreiterung durch ^{19}F -Kopplung sind die OCH_3 -Signale zur quantitativen Auswertung nicht geeignet.

²⁷⁾ F. C. McGrew und R. Adams, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 1497 (1937).

N-(1-Äthyl-2-propinyl)acetamid (**32**): 4.16 g (50 mmol) (–)-**31**, $[\alpha]_D^{20} = -14.58^\circ$, wurden in 40 ml Äther und 4.85 ml (60 mmol) Pyridin mit 4.25 ml (60 mmol) Acetylchlorid bei 0°C umgesetzt. Man rührte 1 h, gab auf 1 N H₂SO₄ und extrahierte 2 h kontinuierlich mit Äther. Nach Abziehen des Äthers wurde aus Essigester/Pentan umkristallisiert. Ausb. 3.3 g (53%), Schmp. 99–100°C, $[\alpha]_D^{20} = -101.7^\circ$ (*c* = 5 in CHCl₃).

C₇H₁₁NO (125.2) Ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19 Gef. C 67.34 H 8.95 N 11.26

2.5 g (20 mmol) (–)-**32** in 40 ml Eisessig wurden 3 h mit 2 g Ozon/h behandelt. Anschließend gab man 7 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zu, erhitze 1 h unter Rühren auf dem Wasserbad und dampfte am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen und durch Zusatz von Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.38 g (13%), Schmp. 128–136°C, $[\alpha]_D^{20} = -15.82^\circ$ (*c* = 5 in H₂O). Lit.²⁸⁾: Schmp. 131°C, $[\alpha]_D^{20} = -40.2^\circ$ (*c* = 1.5 in H₂O) für (–)(*S*)-α-Acetamidobuttersäure.

N-(1-Äthyl-2-propinyl)-*N*-nitrosocarbamidsäure-methylester (**34**): Die Umsetzung von (+)(*R*)-(1-Äthyl-2-propinyl)amin, $[\alpha]_D^{20} = +10.67^\circ$ (unverdünnt), optische Reinheit 68.4%, mit Chlorameisensäure-methylester folgte den Angaben für (1-Methyl-2-propinyl)amin. Ausb. 87% *N*-(1-Äthyl-2-propinyl)carbamidsäure-methylester, Sdp. 82–84°C/5 Torr, Schmp. 28–30°C, $[\alpha]_D^{20} = +66.5^\circ$ (*c* = 5.16 in CHCl₃).

NMR (CCl₄, TMS als innerer Standard): t 1.00 (*J* = 7 Hz, C–CH₃); q 1.63 (*J* = 7 Hz, CH₂); d 2.25 (*J* = 2.3 Hz, HC); s 4.63 (OCH₃); m 4.23 (1-H); d 6.6 (*J* = 8 Hz, NH) ppm.

C₇H₁₁NO₂ (141.2) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.77 H 8.20 N 9.75

Die Nitrosierung und die Umsetzung von **34** in 0.5 N NaOCH₃ folgte den Angaben für **3** bzw. **27**. Die Ausbeute an 2-Methylbuttersäure-methylester (**41**) wurde gaschromatographisch mit Valeriansäure-methylester als innerem Standard zu 69% bestimmt (Fraktometer F 20, 50 m Kapillarsäule 12 G 10 (Siliconöl DC 200), 100°, 2 at N₂, Teilungsverhältnis 1:150). Durch PGC (Varian 90 P, 4 m Säule mit 20% Siliconöl SE 52 auf Chromosorb W, 90°, 100 ml/min Helium) abgetrenntes **41** (Ausb. ca. 35%) zeigte $[\alpha]_D^{20} = +13.62^\circ$ (unverdünnt), optische Reinheit 60.4%.

Ein durch Oxidation von (–)(*S*)-2-Methylbutanol²⁹⁾ und Verestern dargestelltes Präparat von **41** zeigte $[\alpha]_D^{25} = +22.91^\circ$ (unverdünnt), Lit.³⁰⁾: $[\alpha]_D^{25} = +22.55^\circ$. Nach 1 h Behandlung mit 0.5 N NaOCH₃ bei Raumtemp. durch PGC zurückgewonnener Ester **41** zeigte $[\alpha]_D^{25} = +22.84^\circ$ (unverdünnt), 99.7% der Drehung des Ausgangsmaterials.

4-(1,1-Dimethyl-2-propinylamino)pentan-2-on (**43**): 8.31 g (0.1 mol) (1,1-Dimethyl-2-propinyl)amin (**42**)³¹⁾ und 18.6 g (0.2 mol) 3-Penten-2-on wurden 4 h auf 100°C erhitzt und anschließend i. Vak. über eine 9-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert. Ausb. 7.2 g (43%) **43**, Sdp. 73–76°C/5.5 Torr.

NMR (CCl₄, TMS als innerer Standard): s 1.08 (NH, austauschbar mit D₂O); d 1.09 (*J* = 6.5 Hz, C–CH₃); s 1.25 (H₃C–C–CH₃); s 2.01 (COCH₃); s 2.22 (HC≡C); m 2.36 und 2.47 (CH₂CO; die Protonen sind diastereotop); m 3.27 (4-H) ppm.

C₁₀H₁₇NO (167.3) Ber. C 71.81 H 10.25 N 8.31 Gef. C 71.84 H 10.39 N 8.31

4.17 g (25 mmol) **43** in 5 ml Wasser und 1.5 g (25 mmol) Eisessig wurden mit 4.3 g (62 mmol) Natriumnitrit in 6 ml Wasser versetzt und dann tropfenweise weitere 2.25 g (37 mmol)

²⁸⁾ R. Marshall, S. M. Birnbaum und J. P. Greenstein, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4636 (1956); vgl. a. A. LaManna, V. Ghislandi, P. B. Hulbert und P. M. Scopes, Farmaco, Ed. Sci. **22**, 1037 (1967).

²⁹⁾ F. L. Weisenborn, J. W. Bolger, D. B. Rosen, L. T. Mann jr., L. Johnson und H. L. Holmes, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1792 (1954).

³⁰⁾ R. Lukes und J. Langthaler, Chem. Listy **51**, 1869 (1957) [C. A. **52**, 4483 (1958)].

³¹⁾ G. F. Hennion und C. V. DiGiovanna, J. Org. Chem. **30**, 2645 (1965).

Eisessig unter Kühlung hinzugefügt. Man rührte 4 h bei Raumtemp., schüttelte mit Äther aus, wusch die Auszüge mit verd. NaHCO_3 -Lösung, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte den Äther i. Vak. Ausb. 4 g (81 %) rohes **44**, das sofort weiterverarbeitet wurde.

7.84 g (40 mmol) **44** in 100 ml Methanol tropfte man zu 60 ml 1.27 N NaOCH_3 und kochte 30 min unter Rückfluß. Ein Teil dieser Lösung wurde mit Isobuttersäure-methylester als innerem Standard versetzt, vollständig in eine Kühlfalle überdestilliert und gaschromatographisch untersucht: Fraktometer F 20, 50 m Kapillarsäule 12 G 10, 60°, 1 at N_2 , Teilungsverhältnis 1:150. Retentionszeiten: 3-Methoxy-3-methyl-1-butin (**47**)³²⁾ (0.4 %) 10 min, 2,2-Dimethylpropionsäure-methylester (**48**)²¹⁾ (4.2 %) 14 min, 3-Penten-2-on (12 %) 16 min, 4-Methoxy-2-pentanon (**45**) (33 %) 24 min. Die Hauptmenge wurde über eine 1-m-Drehband-Kolonnen eingengt. Aus dem Rückstand isolierte man durch PGC (Bedingungen wie für **41**) 3-Penten-2-on und **45** [NMR (CCl_4 , TMS intern): δ 1.08 ($J = 6$ Hz, $\text{C}-\text{CH}_3$); s 2.03 (CH_3CO); m 2.41 (CH_2CO); s 3.17 (OCH_3); m 3.63 (4-H) ppm]. Das Destillat verdünnte man mit Wasser auf 500 ml und extrahierte 12 h kontinuierlich mit n-Pentan. Den getrockneten Extrakt engte man über eine 30-cm-Vigreux-Kolonnen ein und isolierte durch PGC (Bedingungen wie für **41**, jedoch 60°) **47** [NMR (CCl_4 , TMS intern): s 1.36 ($\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3$); s 2.31 ($\text{HC}=\text{}$); s 3.21 (OCH_3) ppm] und **48**.

N-(3-Butinyl)-*N*-nitrosoharnstoff (**49**): 6.9 g (0.1 mol) 3-Butinylamin³³⁾ und 17.9 g (0.22 mol) Kaliumcyanat in 50 ml Wasser brachte man mit Salzsäure auf pH 8 und kochte 15 min unter Rückfluß. Beim Abkühlen fiel ein Teil des Produktes aus und wurde abgesaugt. Das Filtrat dampfte man zur Trockene ein und extrahierte den Rückstand mit siedendem Essigester. Nach Abziehen des Essigesters wurde das Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 9 g (80 %) (3-Butinyl)harnstoff, Schmp. 130–132°C.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ (113.1) Ber. C 53.55 H 7.19 N 24.99 Gef. C 53.69 H 7.25 N 24.71

Die Nitrosierung folgte den Angaben für $[\text{D}_3]$ -3 bzw. **27** und ergab 45% **49**, Schmp. 54–56°C (aus Äther/Pentan), das wegen seiner Zersetzlichkeit nicht analysiert wurde. Die Umsetzung von **49** in Methanol bei verschiedenen Methylat-Konzentrationen erfolgte wie für **3** beschrieben, die Ausbeute-Bestimmung mit 1-Methoxypentan als Standard und die Identifizierung der Produkte durch Vergleich mit authent. Proben. GC: Bedingungen wie für **44**, Retentionszeiten: Vinylacetylen 8 min, 4-Methoxy-1-butin (**52**)³⁴⁾ 12 min, 1-Methoxypentan (Standard) 17 min, Cyclobutanon (kein Reaktionsprodukt) 9 min.

Tab. 3. Produkte der alkalischen Spaltung von **49** in Methanol

Base	Ausb. Vinylacetylen (%)	52 (%)
HCO_2Na (Suspension)	1.1	50.4
Na_2CO_3 (Suspension)	1.4	72.7
0.5 N NaOCH_3	Spur	76.5
1.5 N NaOCH_3	Spur	49.6

³²⁾ Kh. V. Balyan, J. Gen. Chem. USSR **21**, 803 (1951) [C. A. **46**, 6476 (1952)].

³³⁾ J. L. Dumont, W. Chodkiewicz und P. Cadior, Bull. Soc. Chim. France **1967**, 588.

³⁴⁾ M. J. Murray und F. F. Cleveland, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1718 (1941); M. Gaudemar, C. R. Acad. Sci. **243**, 1216 (1956).