

HETEROCYCLISCHE β -ENAMINOESTER—III¹

NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR PROTONIERUNG HETEROCYCLISCHER β -ENAMINOESTER

H. WAMHOFF*

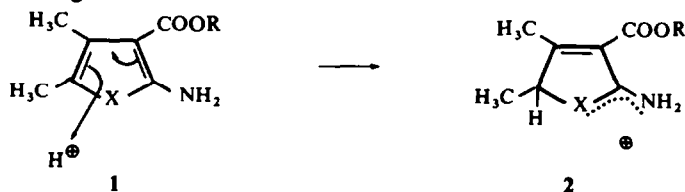
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received in Germany 6 April 1970; Received in the UK for publication 10 April 1970)

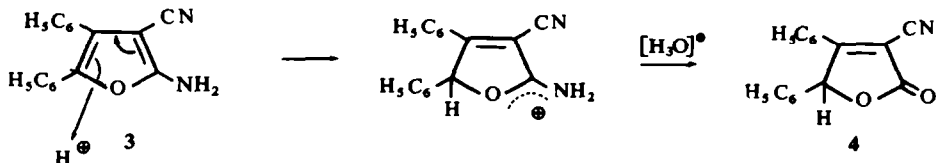
Zusammenfassung—Partiell hydrierte heterocyclische β -Enaminoester vom Strukturtyp der 4,5-Dihydrofuran-, -thiophene-, der 5,6-Dihydro-4*H*-pyrane und -thiopyrane erfahren in Trifluoressigsäure Protonierung in 3-Stellung (C_β -Protonierung). Verlauf und Ort der Protonierung werden NMR-spektroskopisch untersucht und die Ergebnisse mit Protonierungsversuchen an ungesättigten, stickstoffhaltigen Verbindungen dieses Typs verglichen.

Abstract—Partially hydrogenated heterocyclic β -enamino esters of the 4,5-dihydrofuran-, -thiophene-, 5,6-dihydro-4*H*-pyran- and -thiopyran type are protonated in trifluoro-acetic acid at position 3 (C_β -protonation). The course and place of this protonation has been studied by means of NMR spectroscopy and the results compared with protonation experiments carried out on unsaturated nitrogen containing heterocyclics of this type.

DE WITT BLANTON *et al.*² haben kürzlich an 2-amino-substituierten Furanen und Thiophenen gezeigt, dass elektrophile Additionen wie z.B. Protonierungen bevorzugt in 5-Position erfolgen:



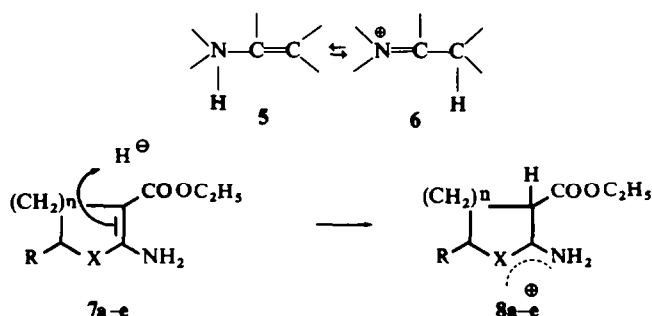
Dabei bildet sich die Immoniumstruktur 2. Im NMR-Spektrum wird das Signal der 5-ständigen Methylgruppe durch das neu eingetretene Proton zu einem Dublett aufgespalten. Dieser Protonierungsmechanismus erklärt auch eine kürzlich von Gewalt³ beschriebene protonenkatalysierte Verseifung des 2-Amino-4,5-diphenyl-3-cyan-furans (3) zum Crotonlacton 4:



* Herrn Professor Dr. R. Tschesche zum 65. Geburtstag gewidmet.

Die im Ring partiell hydrierten 5- und 6-gliedrigen heterocyclischen β -Enaminoester vom Typ des 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydrofurans, -4,5-dihydro-thiophens, 5,6-dihydro-4*H*-pyrans und -thiopyrans **7a-e**, die durch eine Variante der Acyl-lacton-Umlagerung⁴ aus α -Cyan-lactonen⁵ und -thiolactonen⁶ und durch Direkt-synthese⁷ erhältlich sind, erfahren abweichend davon eine Protonierung in 3-Stellung. Für dieses Verhalten ergibt die IR-Spektroskopie deutliche Hinweise.^{6,8}

Im Rahmen einer grösseren spektroskopischen Untersuchung⁹ heterocyclischer β -Enaminoester hat es sich gezeigt, dass man mit Hilfe der NMR-Spektroskopie die Protonierung und den Ort der Protonierung bei diesen partiell hydrierten heterocyclischen Verbindungen gut studieren kann. Diese β -Enaminoester sind dabei—ähnlich den Enaminen—am Stickstoff oder am β -ständigen Kohlenstoff einer Protonierung zugänglich¹⁰⁻¹⁵ unter Bildung der konjugierten Säure **5** \rightleftharpoons **6** bzw. **8a-e**

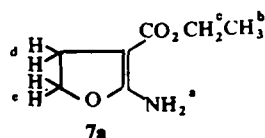


7, 8	X	n	R
a	0	1	H
b	0	1	CH ₃
c	0	2*	H
d	S	1	H
e	S	2	H

* = 5,5-dimethyl-

Abb. 1 zeigt das NMR-Spektrum von **7a** in $CDCl_3$. Folgende Signale werden gefunden :

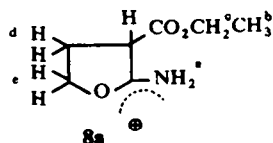
H^a	4.17
H^b	8.76 ($J = 7$ Hz)
H^c	5.88 ($J = 7$ Hz)
H^d	7.19 ($J = 9$ Hz)
H^e	5.63 ($J = 9$ Hz)



Neben dem Ester-Triplett und Quadruplett findet man die beiden Ring- CH_2 -Signale für CH_2^d und CH_2^e jeweils als Triplett während das Signal der Aminogruppe als breiter Berg bei $\tau = 4.17$ gefunden wird.

Nach Aufnahme in Trifluoressigsäure findet man für **8a** ein stark verändertes Spektrum :

H^a	0.35
H^b	8.61 ($J = 7$ Hz)
H^c	5.55 ($J = 7$ Hz)
H^d	~ 7.1
H^e	4.95 ($J = 8$ Hz)
H^f	5.38 ($J = 9$ Hz)



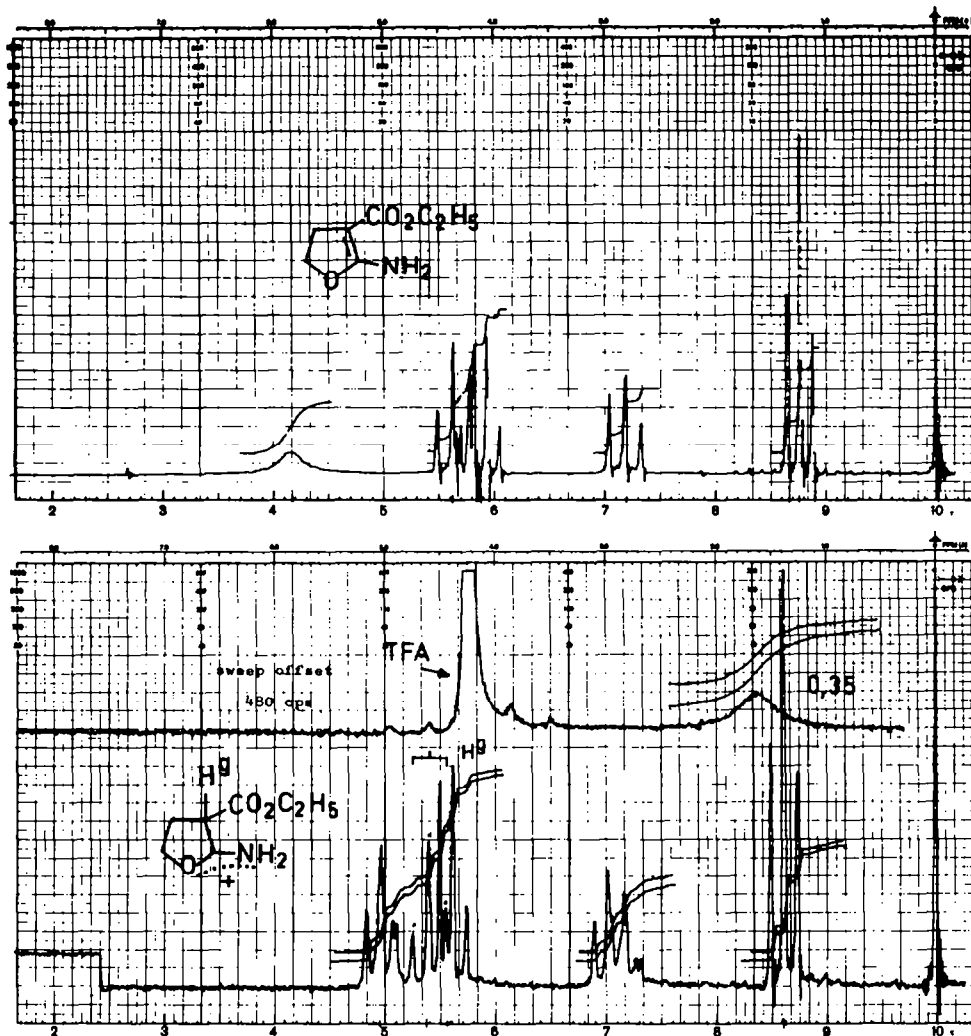


ABB. 1 und 2 60 MHz-NMR-Spektren von 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydrofuran in CDCl_3 (7a) und Trifluoressigsäure (8a) (für TMS $\tau = 10$)

Neben den unter Berücksichtigung des stark polaren Solvens fast unverändert gefundenen Signalen der Esterprotonen ergibt das bei der Protonierung neu eingetretene Proton H^b durch Kopplung mit der benachbarten Methylengruppe CH_2^d ein Triplett bei $\tau = 5.38$, während auch die Protonen CH_2^d als stark verkoppeltes Multipllett aufgefunden werden. Durch die bei der Protonierung entstehende Immoniumstruktur werden alle Signale der in der Nachbarschaft befindlichen Protonen, also H^b und die dem Ringsauerstoff benachbarte Methylengruppe CH_2^c , stark paramagnetisch verschoben.

Ähnliche Ergebnisse findet man bei 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-thiopyran 7e bzw. der protonierten Form 8e.

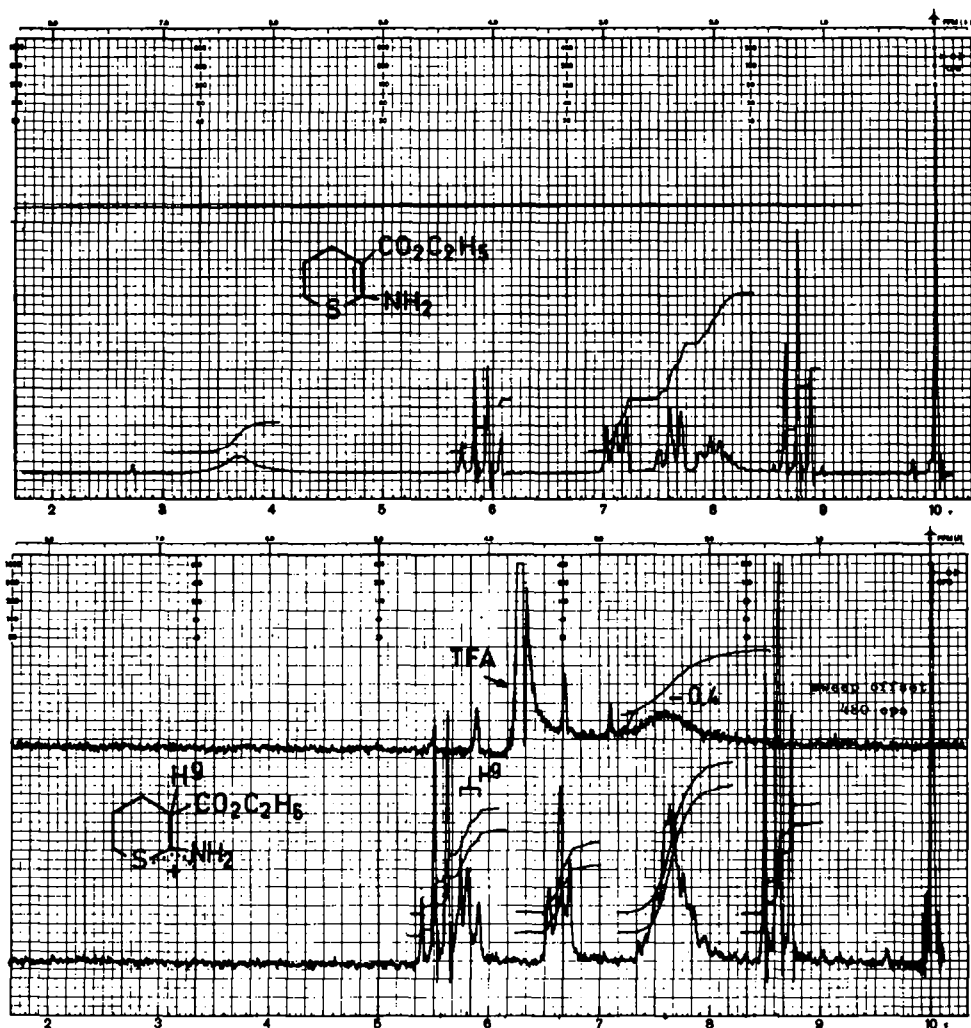
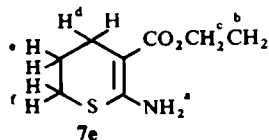


ABB. 3 und 4 60 MHz-NMR-Spektrum von 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-thiopyran in CDCl_3 (7e) und Trifluoressigsäure (8e) (Für TMS $\tau = 10$)

Das in CDCl_3 gemessene Spektrum zeigt folgende charakteristische Signalgruppen:

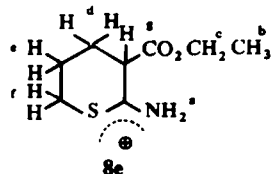
H^a	3.70
H^b	8.76 ($J = 7.5 \text{ Hz}$)
H^c	5.89 ($J = 7.5 \text{ Hz}$)
H^d	7.62 ($J = 6 \text{ Hz}$)
H^e	~ 8.0
H^f	7.12



Neben den bereits bei 7a ausführlich beschriebenen Signalen für H^a , H^b und H^c bilden die Protonen des teilhydrierten Thiopyranringes je ein scheinbares Triplet für die Methylengruppen CH_2^d und CH_2^f , während die Methylengruppe CH_2^e zu einem mindestens 5 Linien enthaltenden Multipllett aufgespalten wird.

In Trifluoressigsäure findet man wiederum C_β -Protonierung unter Ausbildung der Immoniumform 8e:

H^a	-0.4
H^b	8.62 ($J = 7$ Hz)
H^c	5.56 ($J = 7$ Hz)
H^{d+e}	~ 7.6
H^f	6.63 ($J = 6$ Hz)
H^g	5.80 ($J = 7.0$ Hz)



Durch den Eintritt des Protons in 3-Stellung wird die Doppelbindung aufgehoben. Dadurch fallen die Protonen CH_2^d und CH_2^e nun zu einem komplexen Multipllett zusammen. Das 3-ständige Proton H^g bildet ein Triplett bei $\tau = 5.80$. Auch hier werden die Signale aller dem protonierten Zentrum benachbarten Protonen (H^a und CH_2^f) paramagnetisch verschoben.

Weitere Beispiele für C_β -Protonierung sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

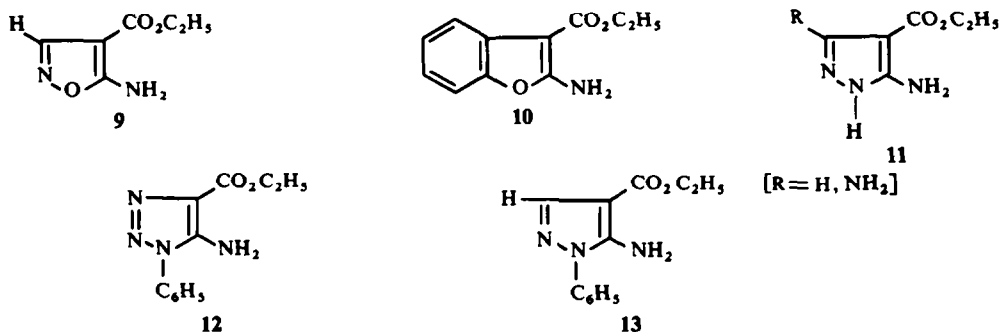
TABELLE 1. NMR-DATEN DER PARTIELL HYDRIERTEN HETEROCYCLISCHEN β -ENAMINOESTER 7b-d BZW. 8b-d (FÜR TMS $\tau = 10$) (J IN HZ)

Verbindung	Solvens	H^a	H^b	H^c	H^d	H^e	H^f	H^g
 7b	$CDCl_3$	4.18	8.78 (7)	5.88	7.06 7.58 ($J_{d_1/d_2} = 12$ $J_{d_1/e} = 7.5$ $J_{d_2/e} = 9$)	~ 5.25	8.65 (6.5)	—
 8b	TFA	+0.5	8.63 (7)	5.59 (7)	6.8-7.7	~ 4.6	8.35 (6.5)	5.42
 8c	$CDCl_3$	3.90	8.73 (7.5)	5.84 (7.5)	7.92	9.05	6.34	—
 8c	TFA	-0.1	8.64 (7)	5.59 (7)	7.7	8.84	5.5	5.8
 7d	$CDCl_3$	3.88	8.77 (7)	5.88 (7)	~ 6.9	~ 6.9	—	—
 8d	TFA	-0.5	8.60 (7)	5.53 (7)	~ 7.1	6.30 (7)	—	5.58 (7)

Auch hier findet man die Immoniumprotonen zu tiefem Feld verschoben während die Signale der dem protonierten Zentrum benachbarten Protonen paramagnetisch verschoben werden. Bei **7b** bilden die Protonen CH_2^d und H^e ein AB-M-System. Nach erfolgter Protonierung wird jedoch der AB-Teil (CH_2^d) zusätzlich aufgespalten. In allen von uns untersuchten Fällen bildet das Proton H^a durch Kopplung mit der benachbarten CH_2^d -Gruppe jeweils ein Triplett, das jedoch häufig von dem Quadruplett der Estermethylengruppe (CH_2^e) überlagert wird.

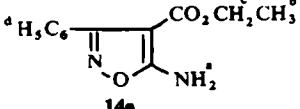
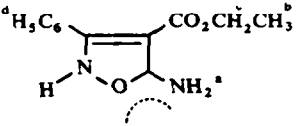
Verbindung **7c** stellt auf Grund der beiden 5-ständigen Methylgruppen (CH_3^g) für die NMR-Spektroskopie einen besonders einfachen Fall dar. Die Methylgruppen CH_2^d und CH_2^f sind isochron und werden daher in CDCl_3 als Singulett aufgefunden. Nach Protonierung bilden die Protonen CH_2^d durch die unterschiedliche Umgebung mit dem in 3-Stellung eingetretenen Proton H^a ein AB-M-System. Bei **7d** besitzen die Protonen CH_2^d und CH_2^e in CDCl_3 eine ähnliche chemische Verschiebung und fallen daher zu einem komplexen Multipllett zusammen. Nach Protonierung wandert die CH_2^e -gruppe zu tieferem Feld.

Diese Untersuchungen lassen sich nicht auf ungesättigte, benzokondensierte und Stickstoff im Ring enthaltende β -Enaminoester wie z.B. **9**,¹⁶ **10**,^{17,18} **11**,¹⁹ **12**²⁰ und **13**^{19,21} ausdehnen.

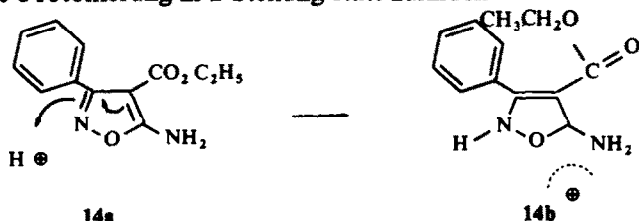


Ein Vergleich der in Trifluoressigsäure gefundenen NMR-Signale mit denen in CDCl_3 als Solvens zeigt lediglich eine in stark polaren Lösungsmitteln übliche paramagnetische Verschiebung der Signalgruppen ohne weitere Aufspaltungen oder neue Signale, sodass hier über den Ort der Protonierung keine genaue Aussage gemacht werden kann. Das breite Signal der Aminprotonen wandert in allen Fällen zu tieferem Feld und wird dort vom Signal des Lösungsmittels verdeckt.

Besonderes Interesse verdient jedoch in diesem Zusammenhang 5-Amino-3-phenyl-4-äthoxycarbonyl-isoxazol **14**²²⁻²⁴ bei Messung in CDCl_3 und Trifluoressigsäure:

 <p>14a</p>	CDCl_3	H^a 3.63	H^b 8.87 (7.5)	H^c 5.80 (7.5)	H^d 2.2-2.8
 <p>14b</p>	TFA		9.21 (7)	6.13 (7)	2.9

Hier scheint ähnlich den eingangs erwähnten Furan-, Thiophen- und Pyrrol-Derivaten² eine Protonierung in 2-Stellung statt-zufinden-



Die Signale des neu eingetretenen Protons und der Immoniumprotonen werden auch hier vom Lösungsmittelsignal überlagert. Wie man am Modell erkennt, ergibt sich durch das Umklappen der Elektronenpaare $14a \rightarrow 14b$ durch Winkelveränderung eine neue sterische Anordnung, die ein stärkeres Hineinragen der dem Phenylrest benachbarten Esterprotonen in das anisotrope Sekundärfeld des Aromatenkernes ermöglicht. Daher findet man vor allem eine starke diamagnetische Verschiebung des Methylsignales um 0.37 ppm beim Übergang von CDCl_3 zu TFA während die Methylenprotonen eine Verschiebung von 0.33 ppm zu höherem Feld zeigen. Durch die neue sterische Anordnung findet man für die aromatischen Protonen an Stelle des breiten Multipletts nun ein breites Signal (Halbwertsbreite 4 Hz; zum Vergleich TMS-Signal 1.5 Hz) um $\tau = 2.9$.

Bei diesen Untersuchungen wurde nicht berücksichtigt, ob—ähnlich neueren mechanistischen Untersuchungen^{2,5}—die Protonierung zunächst am Stickstoff stattfindet, gefolgt von einem raschen Protonentransfer zum β -Kohlenstoffatom.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian A-60-Spektrometer (als innerer Standard für TMS $\tau = 10$). Die zu untersuchenden Verbindungen wurden unmittelbar nach dem Lösen im jeweiligen Solvens (CDCl_3 , Trifluoressigsäure) bei einer Messtemperatur von 37°C vermessen.

Danksagung—Herrn Professor Dr. F. Korte sei für die stete Förderung dieser Arbeiten herzlich gedankt.

LITERATUR

- ¹ II. Mitteil.: H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **101**, 3377 (1968)
- ² C. T. Wie, S. Sunder und C. De Witt Blanton jr., *Tetrahedron Letters* 4605 (1968).
- ³ K. Gewald, *Chem. Ber.* **99**, 1002 (1966)
- ⁴ F. Korte und K. H. Büchel, *Angew. Chem.* **71**, 709 (1959); *Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie* Band III, S. 136. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr (1961)
- ⁵ F. Korte und K. Trautner, *Chem. Ber.* **95**, 281 (1962)
- ⁶ F. Korte und H. Wamhoff, *Ibid.* **97**, 1970 (1964)
- ⁷ H. R. Snyder und W. Alexander, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 217 (1948)
- ⁸ F. Korte und K. Trautner, *Chem. Ber.* **95**, 295 (1962)
- ⁹ H. Wamhoff und H. W. Dürbeck, in Vorbereitung
- ¹⁰ G. H. Alb in A. G. Cook, *Enamines, Synthesis, Structure and Reactions* S. 117. Marcel Dekker, New York (1969)
- ¹¹ N. J. Leonard und M. Oki, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6245 (1955)
- ¹² N. J. Leonard und F. P. Hauck, *Ibid.* **79**, 5279 (1957); N. J. Leonard und R. R. Sauer, *Ibid.* **79**, 6210 (1957)
- ¹³ G. Opitz, H. Hellmann und H. W. Schubert, *Liebigs Ann.* **623**, 117 (1959)
- ¹⁴ A. J. Speziale und R. C. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 909 (1960)
- ¹⁵ A. I. Meyers und S. Singh, *Tetrahedron Letters* 5319 (1967)

- ¹⁶ H. Kano, Y. Makisumi und K. Ogata, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **6**, 105 (1953); *Chem. Abstr.* **53**, 7140 (1959)
- ¹⁷ F. Langer, F. Wessely, W. Specht und P. Klezl, *Mh. Chem.* **89**, 239 (1958)
- ¹⁸ A. R. Katritzky und J. Derkosch, *Ibid.* **93**, 541 (1962)
- ¹⁹ P. Schmidt und J. Drucey, *Helv. Chim. Acta* **39**, 986 (1956)
- ²⁰ O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **35**, 4059 (1902); *Liebigs Ann.* **364**, 203 (1908)
- ²¹ R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 784 (1956)
- ²² A. Dornow und E. H. Rohe, *Chem. Ber.* **93**, 1093 (1960); A. Dornow und H. Teckenburg, *Ibid.* **93**, 1103 (1960)
- ²³ F. Korte und K. Störko, *Ibid.* **94**, 1956 (1961)
- ²⁴ G. Desimoni und P. Grünanger, *Gazz. Chim. Ital.* **97**, 25 (1967)
- ²⁵ E. J. Stamhuis und W. Maas, *Rec. Trav. Chim.* **82**, 1155 (1963); *J. Org. Chem.* **30**, 2160 (1965)