

VINYLAMINE--VI¹

VINYLAMINE AUS PYRIDYLKETONEN UND PRIMÄREN AMINEN

H. AHLBRECHT und S. FISCHER²

Institut für Organische Chemie der Universität Giessen

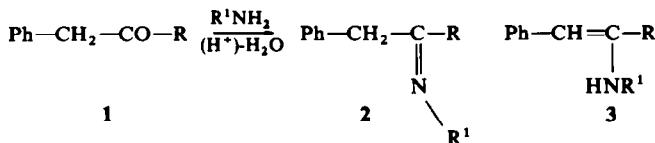
(Received in Germany 28 March 1970; Received in UK for publication 22 April 1970)

Zusammenfassung—Die Kondensation von 2-Pyridylaceton oder 2-Pyridylacetophenon mit primären aliphatischen oder aromatischen Aminen ergibt Enamine. Die Kondensation der entsprechenden 3- oder 4-Pyridyl-ketone mit Methylamin liefert dagegen Gemische aus Enamin und Imin.

Abstract—The condensation of 2-pyridylacetone or 2-pyridylacetophenone with primary aliphatic or aromatic amines yields enamines. The condensation of the corresponding 3- or 4-pyridylketones with methylamine yields a mixture of enamine and imine.

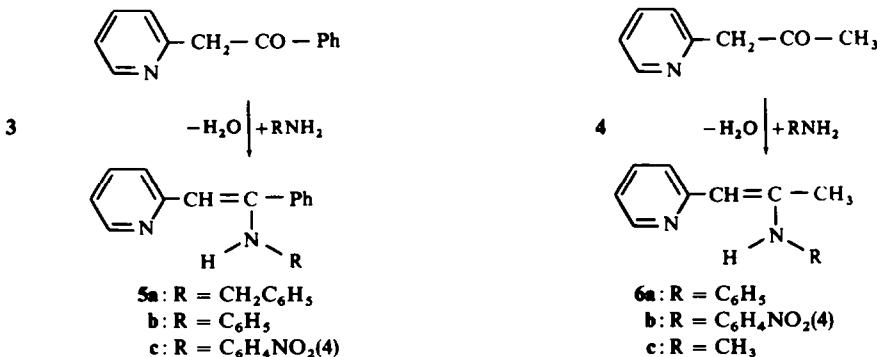
EINFÜHRUNG

Bei der Kondensation von Desoxybenzoin (**1a**) und Phenylaceton (**1b**) mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen entstehen Imine (**2a**, **2b**), die in Lösung teilweise zu den entsprechenden Enaminen (**3a**, **3b**) tautomerisieren.¹



a: R = Phenyl, b: R = Methyl, R¹ = Alkyl oder Aryl

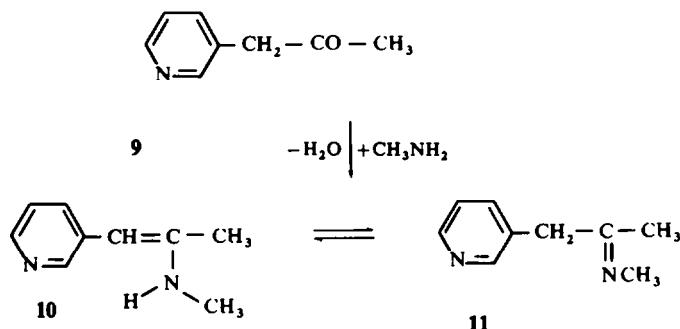
Es erschien uns reizvoll, den Einfluss eines Ringstickstoffs im β-Phenylkern auf die Lage dieses Tautomerie-Gleichgewichtes zu untersuchen, besonders im Hinblick auf die Möglichkeit der Ausbildung einer innermolekularen Wasserstoffbrückenbindung.



ERGEBNISSE

Kondensiert man 2-Pyridylacetophenon **3** oder 2-Pyridylaceton **4** mit primären aliphatischen oder aromatischen Aminen, so erhält man gut kristallisierende Verbindungen, die sich als die reinen Enamine **5** bzw. **6** erweisen.

So findet man im NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid-d₆ Signale für das Vinylproton zwischen 4,8 und 5,9 ppm. Bei sehr tiefem Feld treten mehr oder weniger breite Signale auf (9,3–13,9 ppm), die mit Methanol-d₁ austauschbar sind und daher NH-Protonen zugeordnet werden müssen (s. Tabelle 1). Die Lage der Signale der NH-Protonen zeigt die Bildung einer starken innermolekularen Wasserstoffbrückenbindung an.³ Die Verschiebung nach tieferem Feld ist erwartungsgemäß⁴ um so grösser, je stärker elektronensaugend der Substituent am Stickstoff ist. In keinem Fall kann bei den Verbindungen vom Typ **5** oder **6** die isomere Iminform nachgewiesen werden. Bei der Kondensation von 3-Pyridylaceton (**9**) mit Methylamin erhält man dagegen ein Gemisch der beiden Tautomeren **10** und **11**. In **10** ist aus



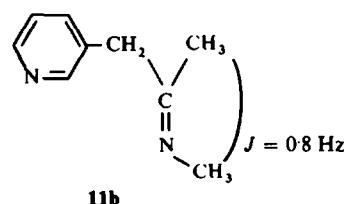
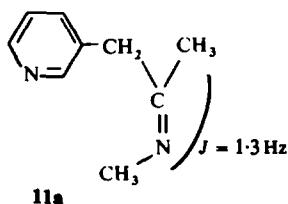
sterischen Gründen die Ausbildung einer innermolekularen Wasserstoffbrücke nicht möglich. Daher wird im NMR-Spektrum das Signal des NH-Protons gegenüber **6c** um etwa 5 ppm nach höherem Feld verschoben. Auch findet man im IR-Spektrum eine NH-Bande bei 3400 cm⁻¹. Bei den Enaminen vom Typ **5** und **6** ist dagegen eine NH-Absorption nicht mit Sicherheit nachzuweisen, verursacht durch die Tatsache, dass die innermolekulare Wasserstoffbrücke eine Bandenverbreiterung und daher eine relative geringe Intensität bewirkt.

Beweisend für die Struktur **10** ist ferner das Dublett der N-Methylgruppe, das nach Zusatz von Methanol-d₄ zu einem Singulett zusammenfällt. Die C-Methylgruppe und das Signal des Vinylprotons sind verbreiterte Singulets, die Allylkopplung wird nicht mehr aufgelöst. Das Auftreten von cis-trans-Isomeren wird nicht beobachtet.

Das Imin **11** besteht aus einem Gemisch der syn-anti-Isomeren. Das Verhältnis in Benzol-d₆ bei 60° beträgt 84,4:15,6.* Im NMR-Spektrum treten jeweils zwei Signale unterschiedlicher Intensität für die C-Methyl-, die N-Methyl- und die Methylen-Gruppe auf. Eine sterische Zuordnung gelingt über die Kopplungskonstanten zwischen den beiden Methylgruppen.¹

Im überwiegenden Isomeren beträgt die Kopplungskonstante 0,8 Hz, im anderen Isomeren 1,3 Hz. In dem Isomeren mit der grösseren Kopplungskonstanten sind die Methylgruppen trans-ständig angeordnet, ihm entspricht daher die syn-Konfiguration

* Bestimmt an den Signalen der N-Methylgruppen.



11a. Die Verhältnisse sind somit analog denen des entsprechenden Phenylacetondervatates.¹

Das Kondensationsprodukt von 4-Pyridylaceton (**12**) mit Methylamin besteht ebenfalls aus einem Gemisch der beiden Tautomeren **13** und **14**, nur ist der Enamingehalt grösser als bei **9** (s. Tabelle 2).

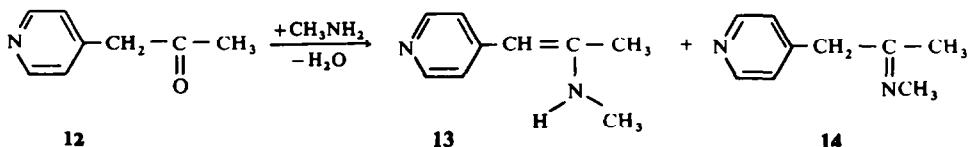


TABELLE I. NMR-DATEN DER ENAMINE **5**, **6**, **10** UND **13^a**

Nr	NH	=C _H	=C—CH ₃	N—R
5a^b	9.94 (t) (<i>J</i> = 6.8)	5.28 (s)	—	4.27 (d, <i>J</i> = 6.8)
5b^c	11.66 (s)	5.47 (s)	—	—
5b^b	11.75 (s)	5.78 (s)	—	—
5c^b	11.90 (s)	6.13 (s)	—	—
6a^b	11.90 (s)	5.27 (s)	2.15 (d) ^d	—
6a^c	11.78 (s)	5.04 (s)	2.07 (d) ^d	—
6b^b	12.72 (s)	5.55 (s)	2.37 (d) ^d	—
6b^c	12.58 (s, br)	5.22 (s)	2.32 (d) ^d	—
6c^b	9.39 (s, br)	4.92 (s)	1.95 (s) ^e	2.88 (d, <i>J</i> = 5)
	—	5.06 (s) ^e	2.31 (s) ^{e,f}	2.66 (d, <i>J</i> = 5) ^f
6c^c	9.40 (s, br)	4.82 (s)	1.90 (s) ^f	2.86 (d, <i>J</i> = 5)
10^b	5.50 (s, br)	4.95 (s)	1.98 (s) ^f	2.66 (d, <i>J</i> = 5)
10^c	4.81 (s, br)	5.08 (s)	1.89 (s) ^f	2.59 (d, <i>J</i> = 5)
13^b	5.97 (s, br)	4.88 (s)	2.06 (s) ^f	2.65 (d, <i>J</i> = 5)
13^c	—	4.94 (s)	1.62 (s) ^f	2.26 (d, <i>J</i> = 5)

^a Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0), die Kopplungskonstanten in Hz angegeben.

^b Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid-d₆.

^c Lösungsmittel: Tetrachlorkohlenstoff.

^d Die Allylkopplung mit dem Vinylproton beträgt etwa 1.3–1.5 Hz. Sie wird im Vergleich zu den Phenylacetondervaten **3b** sehr schlecht aufgelöst und ist oft kaum noch zu erkennen. Im Signal des Vinylprotons findet man sie nicht.

^e Stereoisomeres.

^f Die Allylkopplung wird nicht mehr aufgelöst.

^g Lösungsmittel: Benzol-d₆.

TABELLE 2. ENAMINGEHALT VON **6**, **10** UND **13** BEI RAUMTEMPERATUR

	Benzol-d ₆	Dimethylsulfoxid-d ₆
6c	100	100
10	32.8	61.2
13	60.8	100 ^a

^a Spuren des Imins sind nachweisbar.

DISKUSSION

Die Enamine der 2-Pyridylketone vom Typ **5** und **6** verfügen über das gleiche Vinylaminsystem wie die Verbindungen **7** und **8**, die ebenfalls nur als Enamine bekannt sind.^{6,7}



Gemeinsam ist diesen Verbindungen ein Enaminsystem, das mit einer C=N-Doppelbindung konjugiert ist. Diese Konstellation erlaubt die Bildung einer starken, innermolekularen Wasserstoffbrücke, die das Enamin zusätzlich stabilisiert.

Dieser Effekt entfällt in den Enaminen **10** und **13**, da aus sterischen Gründen keine innermolekulare Wasserstoffbrücke gebildet werden kann. Dadurch wird die Enaminform hinreichend stark destabilisiert, um die Ausbildung eines Gleichgewichtes mit den entsprechenden Iminen zu ermöglichen (s. Tabelle 2).

Die elektronische Stabilisierung der Enaminform durch den Ringstickstoff in 2- und 4-Position kann in erster Näherung als gleich betrachtet werden. Unterschiede in den Gleichgewichtskonstanten bzw. freien Energien der Tautomerisierung von **6c** und **13** wären daher ein direktes Mass für die Energie der inneren Wasserstoffbrücke. Da wir mit unserer Messtechnik die Gleichgewichtskonstante von **6c** nicht mehr messen können, kann nur eine untere Grenze der Wasserstoffbrückenenergie angegeben werden. Unter der Voraussetzung, dass noch 1.5% Imin mit der NMR-Technik nachweisbar wären und dass in Benzol-d₆ keine Stabilisierung der Enaminform durch Wasserstoffbrücken erfolgt, beträgt die Energie der innermolekularen Wasserstoffbrücke mindestens 2.1 kcal/Mol.

Bei dem Enamin **6c** wurde *cis-trans*-Isomerie* beobachtet. **6c** liegt wegen der innermolekularen Wasserstoffbrücke in unpolaren Lösungsmitteln wie Tetrachlorkohlenstoff oder Benzol in der *trans*-Form vor, obwohl sie sterisch ungünstig ist. Der Energiegewinn durch die Wasserstoffbrücke ist dominierend. Bietet man dem Enamin einen starken Wasserstoffbrückenakzeptor wie Dimethylsulfoxid an, so kann auch die sterisch günstigere *cis*-Form durch intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert werden. Man findet in diesem Fall im Gleichgewicht beide Isomeren. Es überwiegt allerdings immer noch die *trans*-Form (75% *trans*), wie sich aus der Intensität des Signals des chelatisierten NH-Protons bei 9.4 ppm ergibt.† Dadurch

* Bei trisubstituierten Doppelbindungen ist die *cis-trans*-Zuordnung willkürlich. Wir werden im folgenden die Zuordnung auf die Stellung des Stickstoffs zum β-ständigen Wasserstoff beziehen.

† Das Isomerenverhältnis wurde an den N-Methysignalen bestimmt.

lässt sich in diesem Fall eine sichere sterische Zuordnung an einer trisubstituierten Doppelbindung treffen. Signifikant ist vor allem der Unterschied der chemischen Verschiebung der C-Methylgruppe. Im *cis*-Isomeren wird das Signal der C-Methylgruppe um etwa 0·4 ppm nach tieferem Feld verschoben, verursacht offenbar durch den Ringstrom des nun benachbarten 2-Pyridylkerns.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät 225 der Firma Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit einem Gerät A 60 der Firma Varian mit TMS als innerem Standard aufgenommen.

Allgemeine Vorschrift für die Kondensation von Ketonen mit Aminen

Methode A. 25 mMol Keton und 50 mMol Amin (bei festen Aminen 25 mMol) werden in 100 ml abs. Toluol gelöst und teils mit, teils ohne Katalysatorzugabe am Rückfluss gekocht. Als Katalysator wird Trifluoressigsäure (2 Tropfen) eingesetzt. Das entstehende Wasser wird am Wasserabscheider entfernt. Nach beendeter Reaktion wird das Toluol abdestilliert und der Rückstand aus abs. Methanol umkristallisiert. Nicht kristallisierende Substanzen werden im Hochvakuum fraktioniert. Die Ausbeute ist auf die Reinprodukte bezogen.

Methode B. 25 mMol Keton, 10 g Methylamin und 10 g Molekularsieb 3Å werden in 100 ml abs. Benzol im Glasautoklaven auf 80° erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Darstellung und alle anderen Operationen werden unter Argon durchgeführt, da die entstehenden Enamine oxydationsempfindlich sind.

(1-*Phenyl*-2-(2-pyridyl)-vinyl)-benzyl-amin (**5a**). Methode A, Reaktionszeit 8 Std., ohne Katalysator, Ausbeute 24·5%. Gelbe Nadeln vom Schmp. 36–38°. ($C_{20}H_{18}N_2$ (236·4) Ber: C, 83·80; H, 6·37; N, 9·74. Gef: C, 83·06; H, 6·34; N, 9·88 %).

(1-*Phenyl*-2-(2-pyridyl)-vinyl)-phenyl-amin (**5b**). Methode A, Reaktionszeit 6 Std., Katalysator Trifluoressigsäure, Ausbeute 98·5%. Gelbe Nadeln vom Schmp. 83–86°. ($C_{19}H_{16}N_2$ (272·4) Ber: C, 83·77; H, 5·92; N, 10·28. Gef: C, 83·40; H, 6·01; N, 10·41 %).

(1-*Phenyl*-2-(2-pyridyl)-vinyl)-(4-nitrophenyl)-amin (**5c**). Methode A, Reaktionszeit 6 Stdn., Katalysator: Trifluoressigsäure, Ausbeute 26·2%. Gelbe Nadeln vom Schmp. 108–109°. ($C_{19}H_{14}N_3O_2$ (317·4) Ber: C, 71·90; H, 4·76; N, 13·24. Gef: C, 71·60; H, 4·84; N, 13·26 %).

(1-*Methyl*-2-(2-pyridyl)-vinyl)-phenyl-amin (**6a**). Methode A, Reaktionszeit 6 Stdn., Ausbeute 43·3%. K_p $5 \cdot 10^{-4}$ 111–115°. Gelbes Öl, das im Kühlschrank erstarrt. ($C_{14}H_{14}N_2$ (210·3) Ber: C, 79·97; H, 6·71; N, 13·33. Gef: C, 79·59; H, 6·70; N, 13·35 %).

(1-*Methyl*-2-(2-pyridyl)-vinyl)-(4-nitrophenyl)-amin (**6b**). Methode A, Reaktionszeit 7 Stdn., Katalysator: Trifluoressigsäure, Ausbeute 30·6%. Rote Nadeln vom Schmp. 109–112°. ($C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255·3) Ber: C, 65·86; H, 5·13; N, 16·46. Gef: C, 65·79; H, 5·16; N, 16·55 %).

(1-*Methyl*-2-(2-pyridyl)-vinyl)-methyl-amin (**6c**). Methode B, Reaktionszeit 2 Std., Ausbeute 53·7%. Gelbe Nadeln vom Schmp. 38–40°. ($C_9H_{12}N_2$ (148·3) Ber: C, 72·89; H, 8·15; N, 18·85. Gef: C, 72·80; H, 8·17; N, 18·87 %).

(1-*Methyl*-2-(3-pyridyl)-vinyl)-methyl-amin (**10**), 3-Acetylpyridin-methyl-imin (**11**). Methode B, Reaktionszeit 2 Std., Ausbeute 43·3%. K_p $4 \cdot 10^{-1}$ 88–91°. Gelbes Öl, das im Kühlschrank zu gelben Nadeln erstarrt. ($C_9H_{12}N_2$ (148·3) Ber: C, 72·89; H, 8·15; N, 18·85. Gef: C, 72·85; H, 8·14; N, 18·90 %).

(1-*Methyl*-2-(4-pyridyl)-vinyl)-methyl-amin (**13**), 4-Acetylpyridin-methyl-imin (**14**). Methode B, Reaktionszeit 2 Std., Ausbeute 75·6%. Aus gleichen Teilen Cyclohexan/Benzol. Schwach gelbes Produkt vom Schmp. 103–106°. ($C_9H_{12}N_2$ (148·3) Ber: C, 72·89; H, 8·15; N, 18·85. Gef: C, 72·89; H, 8·13; N, 18·98 %).

LITERATUR

¹ V. Mitteilung, H. Ahlbrecht und S. Fischer, *Tetrahedron* **26**, 2837 (1970)

² Aus der Diplomarbeit von Sibylle Fischer, Universität Giessen (1969)

³ J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* Vol. 1, p. 550. Pergamon Press, Oxford (1965)

⁴ N. M. D. Brown und D. C. Nonhebel, *Tetrahedron* **24**, 2655 (1968)

⁵ Ausführliche Diskussion siehe,¹ dort auch weitere Literaturangaben

⁶ E. Daltrozzo und K. Feldmann, *Tetrahedron Letters* 4983 (1968)

⁷ T. R. Govindachari, S. Rajappa und N. Nagarajan, *Helv. Chim. Acta* **51**, 2102 (1968)

Danksagung--Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Sachbeihilfen dankbar.