

Heinrich Wamhoff, Carsten Materne¹⁾ und Fritz Knoll

Heterocyclische β -Enamino-ester, IX²⁾

Die Synthese von Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinen und deren NMR-Analyse unter Verwendung des Tris(dipivalo-methanato)-europium-Komplexes

Aus dem Organisch- und Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. August 1971)

Die 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-furane **1a–d** reagieren mit Äthylendiamin unter Substitution der 2-Aminogruppe zu Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinonen-(5) **2a–d**. Mit dem Tris(dipivalo-methanato)-europium-Komplex, $\text{Eu}(\text{DPM})_3$, lassen sich die NMR-Spektren als solche 1. Ordnung interpretieren.

Heterocyclic β -Enaminoesters, IX²⁾

The Synthesis of Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepines and their N.M.R. Analysis by Means of the Tris(dipivalo-methanato)europium Complex

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4.5-dihydrofurans **1a–d** react with ethylene diamine under substitution of the 2-amino group to yield furo[2.3-*e*]-1.4-diazepin-5-ones **2a–d**. With the aid of tris(dipivalo-methanato)europium complex, $\text{Eu}(\text{DPM})_3$, the n.m.r. spectra can be considered as such of the 1st order.

Die 2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-furane **1a–d** reagieren mit bifunktionellen „1.2“- und „1.3“-Stickstoffbasen wie z. B. mit Hydrazinen, Guanidin und Amidinen unter Ringöffnung zu substituierten Pyrazolonen-(5) und Pyrimidonen-(6)²⁾. Aus der Reaktion mit „1.4“-Stickstoffbasen sollte dementsprechend das siebengliedrige Ringgerüst der 1.4-Diazepinone resultieren.

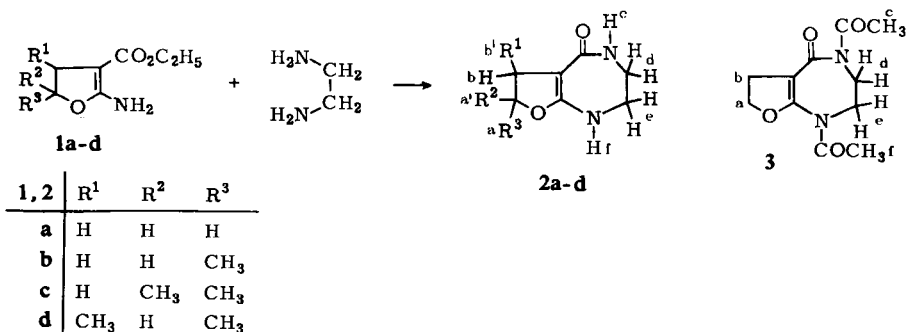
Äthylendiamin reagiert mit **1a–d** in siedendem Äthanol unter Substitution der 2-ständigen Aminogruppe und Kondensation mit der vicinalen Esterfunktion zum Ringgerüst der Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinone-(5) **2a–d**.

2d wurde bereits früher unabhängig aus β - γ -Dimethyl- α -cyan- γ -butyrolacton und Äthylendiamin gewonnen³⁾.

¹⁾ Auszüge aus Diplomarbeit und Dissertation C. Materne, Univ. Bonn 1971/72.

²⁾ VIII. Mitteil.: H. Wamhoff und C. Materne, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

³⁾ P. L. Pacini und R. Ghirardelli, J. org. Chemistry 31, 4135 (1960).



Wie die UV-Spektren lehren, ist bei **2a–d** der Chromophor des Enamino-carbonyl-systems^{4,5)} (λ_{max} 278 nm) erhalten geblieben. Die IR-Spektren sind durch das Auftreten einer Carbonylbande zwischen 1675–1685/cm und einer Doppelbindungs-schwingung bei 1600/cm charakterisiert.

Tab. 1. NMR-Daten der Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinone-(5) **2a–d**; in CDCl₃, TMS $\tau = 10$ (J in Hz)

Verb.	H ^a	H ^{a'}	H ^b	H ^{b'}	H ^c	CH ₂ ^{d+e}	H ^f
2a		5.73 t (8)		7.26 t (8)	~3.1	6.40 s	~4.9
2b	8.65 d (6)	~5.5 m *)		6.8–7.8 m **) (6)	~3.2	6.40 s	~4.6
2c		8.63		7.45 s	~3.1	6.42 s	~5.0
2d	8.72 d (7)	5.50 m	~7.0 m	9.02 d (7)	~3.1	6.43 s	~4.6
Lit. ³⁾	8.70 d	5.46 m	7.0 m	9.00 d	3.03	6.40 s	4.55

*) M-Teil des ABM-Systems.

**) 8 Linien eines ABM-Systems.

In den NMR-Spektren zeigen die Protonen des *Dihydrofuran-Ringes* je nach Substitution charakteristische Aufspaltungsschemata. **2a** ergibt für CH₂^{aa'} und CH₂^{bb'} jeweils Triplett; bei **2b** bilden H^{a'} und CH₂^{bb'} ein ABM-System, während die Protonen CH₂^{bb'} bei **2c** als Singulett auftreten. Bei **2d** werden die Protonen H^{a'} und H^b zu linienreichen Multipletts (Oktetts) und CH₃^a und CH₃^{b'} zu Dubletts aufgespalten.

Der *Diazepin-Ring* sollte gewinkelt vorliegen. Für zwei benachbarte CH₂-Gruppen in Ringsystemen würde man allgemein ein Spektrum vom Typ ABCD erwarten. Sind die beiden H-Atome einer Methylengruppe isochron, dann geht das Spektrum in einen AA'BB'-Typ über. Es überrascht jedoch, daß die Protonen CH₂^d und CH₂^e zu einem Signal zusammenfallen, wie man es sonst nur für A₄-Systeme beobachtet. Dies wurde schon von *Pacini* und *Ghirardelli* für **2d** beschrieben³⁾.

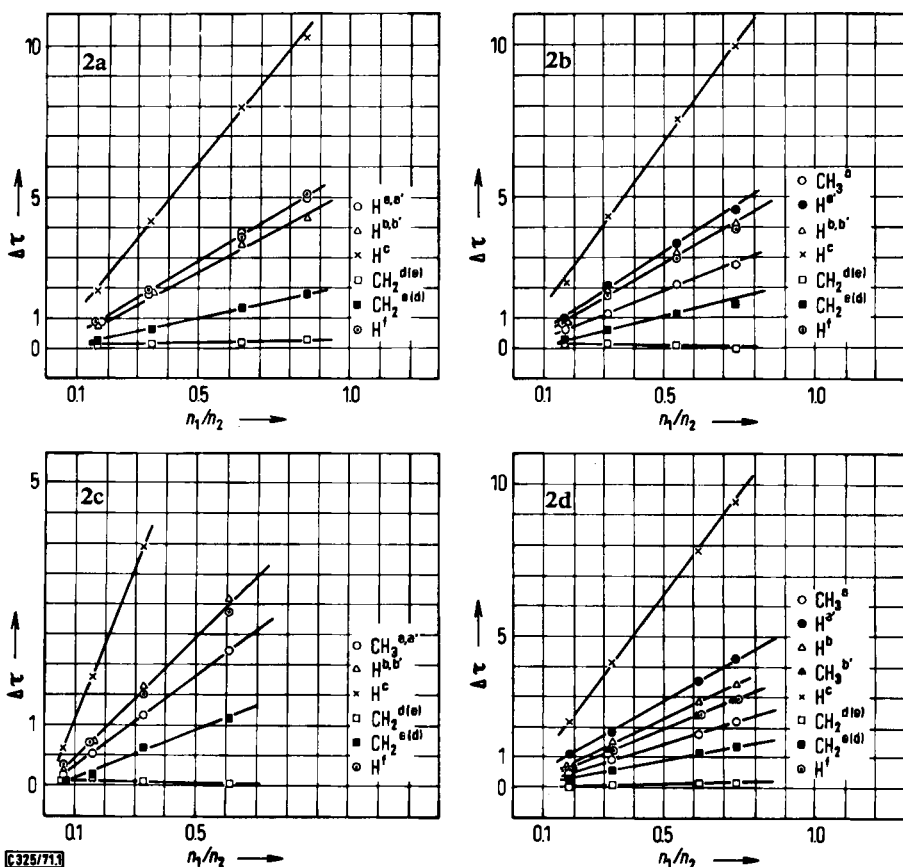
4) N. H. Cromwell und W. R. Watson, J. org. Chemistry **14**, 411 (1949).

5) H. Wamhoff, H. W. Dürbeck und P. Sohár, Tetrahedron [London] **27**, 5873 (1971).

Durch Acylierung von **2a** wird das 1,4-Diacetyl-1,4-diazepinon-(5) **3** erhalten. **3** zeigt ein wesentlich verbreitertes Signal für die Methylengruppen CH_2^d und CH_2^e , das in seiner Form einem AA'BB'-System entspricht.

In neuerer Zeit wurde die Anwendung von „chemical shift reagents“ wie z. B. Tris(dipivalo-methano)-europium, $\text{Eu}(\text{DPM})_3$, erfolgreich dazu verwendet, um starke und unterschiedliche paramagnetische Verschiebungen von NMR-Signalen zu erreichen^{6,7}. Man beobachtet diesen Effekt, wenn das zu untersuchende Molekül Heteroatome mit freien Elektronenpaaren aufweist.

Diese Voraussetzungen sind bei **2a** – **d** gegeben. **2a** – **d** wurden in unterschiedlichen Molverhältnissen $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ /Substrat NMR-spektroskopisch untersucht (Abbild.).



Verschiebungen der Protonen von **2a** – **d** als Funktion von zugefügtem $\text{Eu}(\text{DPM})_3$
($n_1 = \text{Eu}(\text{DPM})_3$ [Mol], $n_2 = \mathbf{2a-d}$ [Mol])

Die in der Abbildung graphisch aufgetragenen Verschiebungen der Protonensignale in Abhängigkeit von der Konzentration an zugesetztem $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ -Komplex

⁶⁾ C. C. Hinkley, J. Amer. chem. Soc. **91**, 5160 (1969).

⁷⁾ J. K. M. Sanders und D. H. Williams, Chem. Commun. **1970**, 422; J. Amer. chem. Soc. **93**, 641 (1971).

bestätigen unsere Erwartungen. Das zunächst beobachtete Spektrum vom scheinbaren A_4 -Typ entwickelt sich zu einem Spektrum, das in seiner Form einem A_2X_2 -Typ ähnlich ist (jeweils $J = 8$ Hz) und sich wie ein Spektrum 1. Ordnung interpretieren läßt.

Über eine eingehende Untersuchung dieser Verschiebungen am Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinon-(5)-Gerüst unter besonderer Berücksichtigung der für den Pseudokontakt geforderten Abhängigkeiten werden wir an anderer Stelle berichten.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für Sachbeihilfen dankbar. Tris(dipivalomethano)-europium wurde uns freundlicherweise von der *E. Merck AG*, Buten- und Isobutenoxid von den *Farbenfabriken Bayer AG* zur Verfügung gestellt. Den Herren Professoren *Appel* und *Korte* danken wir für die Förderung der Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Für die spektroskopischen Untersuchungen wurden folgende Geräte verwendet: UV: Cary 15-Spektrophotometer, IR: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), NMR: Varian A 60 und A 56/60-Spektrophotometer. — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Elbach/Engelskirchen.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 2a–d: 10 mMol **1a–d** werden in 15 ccm Äthanol gelöst und mit 0.6 g (10 mMol) *Äthylendiamin* versetzt. Man erwärmt 6 Stdn. zum Rückflußsieden und entfernt anschließend das Lösungsmittel fast völlig. Man beläßt im Eisschrank zum Kristallisieren. Aus Äthanol wird umkristallisiert (analyt. Daten s. Tab. 2).

Tab. 2. Analyt. Daten und UV-Werte von **2a–d**

Verb.	-2.3.4.5.6.7-hexahydro-1H-furo[2.3- <i>e</i>]-1.4-diazepinon-(5)	Ausb. (%)	Schmp.	λ_{\max} [nm] (lg ϵ)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C	H	N
2a	unsubstit.	45	155–158°	278 (4.33)	$C_7H_{10}N_2O_2$ (154.2)	Ber. 54.50	6.50	18.30
2b	7-Methyl-	69	146–149°	278 (4.47)	$C_8H_{12}N_2O_2$ (168.2)	Ber. 54.38	6.59	18.35
2c	7.7-Dimethyl-	63	206–210°	278 (4.45)	$C_9H_{14}N_2O_2$ (182.2)	Ber. 55.17	6.65	16.66
2d	6.7-Dimethyl-	60	166–170° (Lit. ³⁾ : 168–171°)	278 (4.44)	$C_9H_{14}N_2O_2$ (182.2)	Ber. 55.37	6.65	16.65

*1.4-Diacetyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-1H-furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinon-(5) (3):* 0.7 g (4.5 mMol) **2a** werden in 20 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüss. *Acetanhydrid* entfernt. Der ölige Rückstand wird in siedendem Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle gereinigt und dann mit Petroläther (80–110°) gefällt. Aus Äthanol/Petroläther Schmp. 120–125°.

IR (CHCl₃): Acetyl 1740, 1675, Carbonyl 1690, C=C 1640/cm.

NMR (CDCl₃): CH₂^a τ 5.86, CH₂^b 7.06 (beide $J = 8.0$ Hz); CH₃^c 7.80; CH₂^{d+e} 6.19 (AA'BB'-System); CH₃^f 7.84.

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238.2) Ber. C 55.45 H 5.92 N 11.76 Gef. C 55.45 H 5.81 N 11.79