

Heinrich Wamhoff, Carsten Materne<sup>1)</sup> und Fritz Knoll

Heterocyclische  $\beta$ -Enamino-ester, IX<sup>2)</sup>

## 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  $\beta$ -Enaminoesters, IX<sup>2)</sup>**

**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)<sup>2)</sup>. Aus der Reaktion mit „1.4“-Stickstoffbasen sollte dementsprechend das siebengliedrige Ringgerüst der 1.4-Diazepinone resultieren.

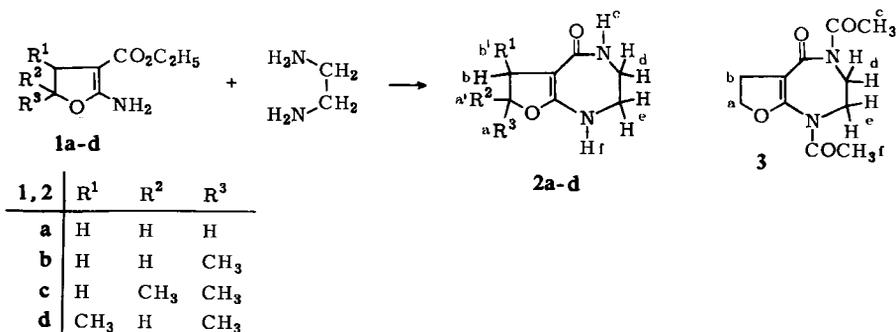
Äthylendiamin reagiert mit **1a–d** in siedendem Äthanol unter Substitution der 2-ständigen Aminogruppe und Kondensation mit der vicinalen Esterfunktion zum Ringgerüst der Furo[2.3-*e*]-1.4-diazepinone-(5) **2a–d**.

**2d** wurde bereits früher unabhängig aus  $\beta$ - $\gamma$ -Dimethyl- $\alpha$ -cyan- $\gamma$ -butyrolacton und Äthylendiamin gewonnen<sup>3)</sup>.

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

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

<sup>3)</sup> 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<sup>4,5)</sup> ( $\lambda_{\text{max}}$  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 CDCl<sub>3</sub>, TMS  $\tau = 10$  (J in Hz)

Verb.	H <sup>a</sup>	H <sup>a'</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b'</sup>	H <sup>c</sup>	CH <sub>2</sub> <sup>d+e</sup>	H <sup>f</sup>
<b>2a</b>		5.73 t (8)		7.26 t (8)	~3.1	6.40 s	~4.9
<b>2b</b>	8.65 d (6)	~5.5 m *)		6.8–7.8 m **)	~3.2	6.40 s	~4.6
<b>2c</b>		8.63		7.45 s	~3.1	6.42 s	~5.0
<b>2d</b>	8.72 d (7)	5.50 m	~7.0 m	9.02 d (7)	~3.1	6.43 s	~4.6
Lit. <sup>3)</sup>	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 CH<sub>2</sub><sup>aa'</sup> und CH<sub>2</sub><sup>bb'</sup> jeweils Triplett; bei **2b** bilden H<sup>a'</sup> und CH<sub>2</sub><sup>bb'</sup> ein ABM-System, während die Protonen CH<sub>2</sub><sup>bb'</sup> bei **2c** als Singulett auftreten. Bei **2d** werden die Protonen H<sup>a'</sup> und H<sup>b</sup> zu linienreichen Multipletts (Oktetts) und CH<sub>3</sub><sup>a</sup> und CH<sub>3</sub><sup>b'</sup> zu Dubletts aufgespalten.

Der *Diazepin-Ring* sollte gewinkelt vorliegen. Für zwei benachbarte CH<sub>2</sub>-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 CH<sub>2</sub><sup>d</sup> und CH<sub>2</sub><sup>e</sup> zu einem Signal zusammenfallen, wie man es sonst nur für A<sub>4</sub>-Systeme beobachtet. Dies wurde schon von *Pacini* und *Ghirardelli* für **2d** beschrieben<sup>3)</sup>.

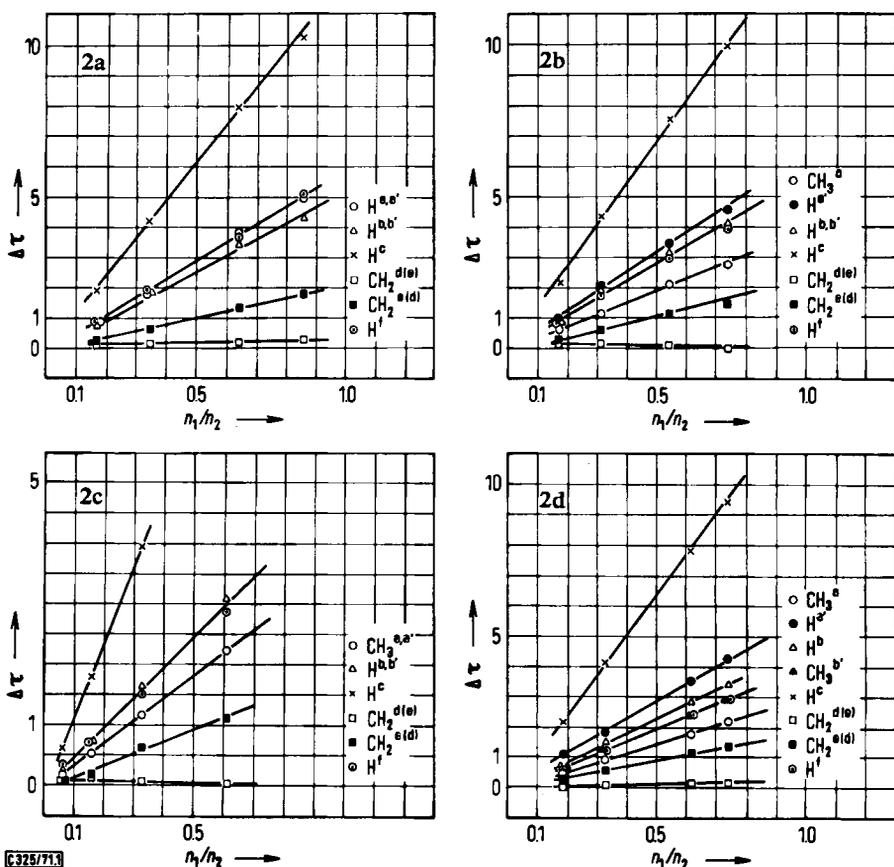
4) N. H. Cromwell und W. R. Watson, J. org. Chemistry **14**, 411 (1949).

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  $\text{CH}_2^d$  und  $\text{CH}_2^e$ , 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<sup>6,7</sup>. 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

<sup>6)</sup> C. C. Hinkley, J. Amer. chem. Soc. **91**, 5160 (1969).

<sup>7)</sup> 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<sub>4</sub>-Typ entwickelt sich zu einem Spektrum, das in seiner Form einem A<sub>2</sub>X<sub>2</sub>-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(dipivalomethanato)-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.	$\lambda_{\max}$ [nm] (lg $\epsilon$ )	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C	H	N
2a	unsubstit.	45	155–158°	278 (4.33)	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (154.2)	Ber. 54.50	6.50	18.30
						Gef. 54.38	6.59	18.35
2b	7-Methyl-	69	146–149°	278 (4.47)	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (168.2)	Ber.		16.66
						Gef.		16.65
2c	7.7-Dimethyl-	63	206–210°	278 (4.45)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (182.2)	Ber.		15.37
						Gef.		15.19
2d	6.7-Dimethyl-	60	166–170° (Lit. <sup>3)</sup> : 168–171°)	278 (4.44)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (182.2)	Ber.		15.37
						Gef.		15.22

*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 (CHCl<sub>3</sub>): Acetyl 1740, 1675, Carbonyl 1690, C=C 1640/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>2</sub><sup>a</sup>  $\tau$  5.86, CH<sub>2</sub><sup>b</sup> 7.06 (beide  $J = 8.0$  Hz); CH<sub>3</sub><sup>c</sup> 7.80; CH<sub>2</sub><sup>d+e</sup> 6.19 (AA'BB'-System); CH<sub>3</sub><sup>f</sup> 7.84.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (238.2) Ber. C 55.45 H 5.92 N 11.76 Gef. C 55.45 H 5.81 N 11.79