

NMR-Untersuchungen zur Struktur von substituierten 3-Aminoacrylsäureestern

Richard Neidlein ^{*a}, Danijel Kikelj ^{*a}, Walter Kramer ^a und Manfred Spraul ^b

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg^a,
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Bruker Analytische Meßtechnik GmbH^b,
Silberstreifen, D-7512 Rheinstetten 4

Eingegangen am 4. Mai 1988

NMR Investigations on the Structure of Substituted 3-Aminoacrylic Esters

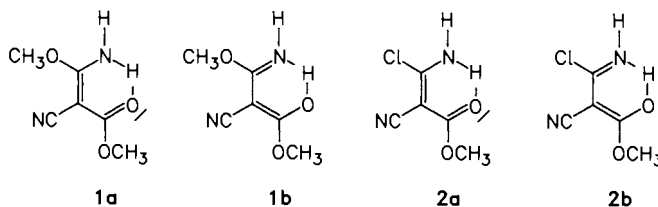
3-Amino-2-cyano-3-methoxyacrylate **1** and 3-amino-3-chloro-2-cyanoacrylate **2** exist in the *E* configuration (**1a**, **2a**), which is stabilized by intramolecular hydrogen bonds. $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -coupling constants give no evidence for an equilibrium between enamine- (**1a**, **2a**) and imino semiacetal (**1b**, **2b**) tautomers.

Die bei der Addition von Alkoholen, Mercaptanen und Halogenwasserstoffsäuren an Dicyanessigester entstehenden Addukte¹⁾ können als *E,Z*-Stereoisomere vorliegen. Der stabilisierende Einfluß von intramolekularen H-Brücken einerseits sowie die weitaus besseren Donoreigenschaften der CO_2CH_3 -Gruppe gegenüber der CN-Gruppe andererseits sollten, im Gegensatz zu den 2-Acetyl-3-aminoacrylsäureestern²⁾, jeweils nur ein Isomeres begünstigen. Dies ist im Falle der vorliegenden Verbindungen die *E*-Form, wie aus den NMR-Spektren hervorgeht.

In den ^1H -NMR-Spektren aller ROH-, RSH- und HX-Additionsverbindungen beobachtet man bei Raumtemperatur als Folge einer eingeschränkten freien Drehbarkeit um die $\text{C}(3)-\text{N}$ -Bindung stets zwei getrennte Signale für die NH_2 -Protonen. Diese tauschen in einer langsamen Isomerisierung untereinander aus, wie NOE- und Austauschdifferenzspektroskopie zeigen (Abb. 1), und können durch Temperaturerhöhung zur Koaleszenz gebracht werden. Bei-

spielsweise wurde für **1a** eine Koaleszenztemperatur von $T_c = 323$ K in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ermittelt.

Man beobachtet eine Sättigung von NH_a und NH_b sowohl bei Einstrahlung beim NH_a - als auch beim NH_b -Signal. Außerdem treten erwartungsgemäß Kern-Overhauser-Effekte an NH_a und NH_b bei Einstrahlung in das $\text{C}(3)-\text{OCH}_3$ -Signal auf, was ebenso die Rotation um die $\text{C}(3)-\text{N}$ -Bindung belegt und gerade im aprotischen Medium ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, Abwesenheit von sauren und basischen Katalysatoren) als Beweis für das Vorliegen der beschriebenen Verbindung in der Enaminester-Form **1a** bzw. **2a** und nicht in der Iminoketen-Halbacetal-Form **1b** bzw. **2b** angesehen werden kann.



Für das Tautomer **1a** sprechen auch die an dieser Verbindung in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ exemplarisch durchgeführten ^{15}N -NMR-Messungen. Im unentkoppelten ^{15}N -NMR-Spektrum erscheint bei $\delta = -285$ ein Triplett mit $^1J(^{15}\text{N}, \text{H}_a) = ^1J(^{15}\text{N}, \text{H}_b) = 91.2$ Hz für die NH_2 -Gruppe (Abb. 2). Dies zeigt, wie auch die inverse $2\text{D-}^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -Verschiebungskorrelation (Abb. 3), daß die beiden austauschenden, magnetisch nichtäquivalenten Protonen an das gleiche N-Atom gebunden sind. Eine rasche Äquilibrierung zwischen beiden Tautomeren mit einer nennenswerten Beteiligung der OH-Form ist –

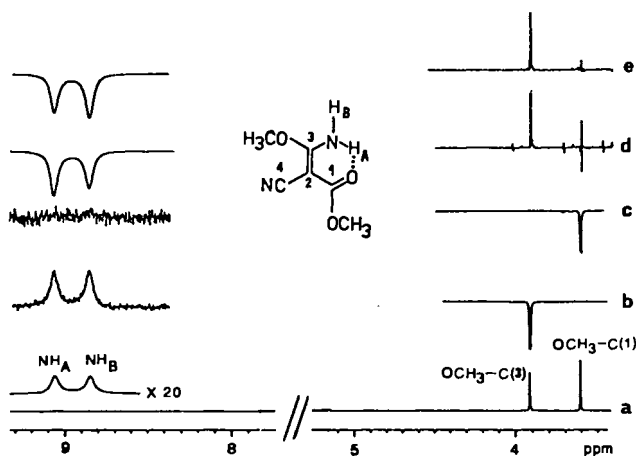


Abb. 1. 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren von **1a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$:
a) Grundspektrum; NOE-Differenzspektren nach Einstrahlung bei
b) $\text{OCH}_3-\text{C}(3)$, c) $\text{OCH}_3-\text{C}(1)$, d) NH_a , e) NH_b

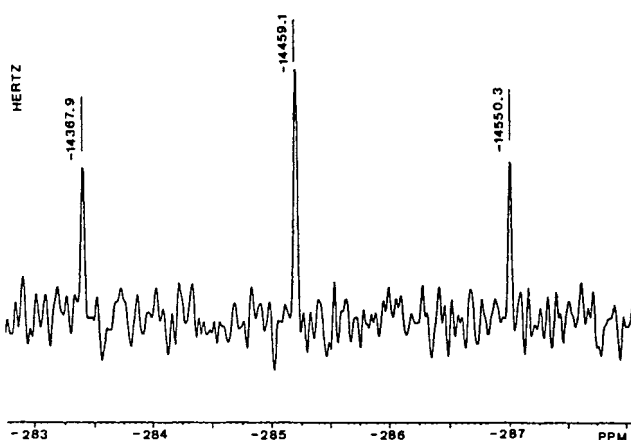


Abb. 2. Protonengekoppeltes 50.689-MHz- ^{15}N -NMR-Spektrum von **1a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (Ausschnitt)

^{*)} Neue Adresse: Univerza E. Kardelj Ljubljana, VTOZD Farmacija, Aškerčeva 9, YU-61000 Ljubljana, Jugoslawien.

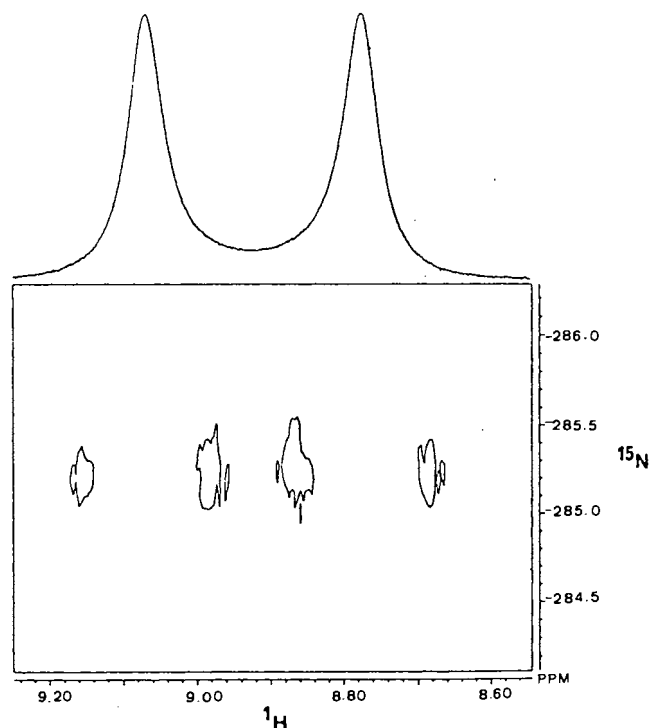


Abb. 3. Invers korreliertes ^1H , ^{15}N -NMR-Spektrum (500 MHz) von **1a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (heteronukleare Verschiebungskorrelation)

zumind in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ – nicht anzunehmen, da die ^{15}N , ^1H -Kopplung typisch ist für vinyloge Säureamide ohne Austausch zwischen NH und OH³⁾. Für Imine ist der Betrag der $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -Kopplungskonstanten wesentlich kleiner (ca. 51 Hz)⁴⁾. Damit scheidet die Iminoketen-Halbacetal-Form **1b** als mögliche Struktur aus. Die Ursache für die gleich großen Beträge der Kopplungskonstanten dürfte in dem gegenseitigen Austausch der chemischen Umgebung von H_a und H_b liegen (behinderte Rotation um die C(3)–N-Bindung), jedoch könnte dies auch zufälliger Natur sein⁵⁾. Für Enamine ähnlicher Struktur wurden vergleichbare $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ -Kopplungskonstanten gefunden⁵⁾. Die ^{15}N -chemische Verschiebung der CN-Gruppe in **1a** beträgt $\delta = -118.3$.

Wir danken der *BASF Aktiengesellschaft*, dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie*, der *Volkswagenstiftung* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn *G. Beutel* sowie Frau *G. Baumann* für ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, den Herren *H. Rudy*, *P. Weyrich* und *G. Beutel* für Massenspektren und Elementaranalysen.

der *Bayer AG* und der *Hoechst AG* für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

^1H -NMR-Spektren: WM 250 der Fa. Bruker Analytische Meßtechnik GmbH, Karlsruhe. Vor Messung der NOE-Differenzspektren wurde N_2 durch die Probe geleitet. Es wurden pro Experiment alternierend 20 On- und 20 Off-Resonanzspektren zu je 120 Scans aufgenommen. Relaxationsdelay 1 s, Einstrahlzeit 3 s, Entkopplerleistung 50 dB unter 0.2 W, 16 K Datenpunkte. Die Differenzspektren wurden durch Subtraktion der On- und Off-Resonanz-FIDs und anschließende Fouriertransformation erhalten.

^{15}N -NMR-Spektren: AM 500 der Fa. Bruker Analytische Meßtechnik GmbH, Karlsruhe.

a) ^1H -entkoppelt: Meßfrequenz 50.629 MHz, 5-mm-Probenkopf, Probenkonzentration 160 mg/0.65 ml $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, inverse gated decoupling, Relaxationsdelay 1.5 s, Acquisitionszeit 0.328 s, Sweepweite 25000 Hz, Pulswinkel $15.5\ \mu\text{s}$ (90°), 4000 Scans. Die Kalibrierung der ^{15}N -chemischen Verschiebungen erfolgte durch Messung der Absolutfrequenzwerte. Als Referenz diente die Resonanzfrequenz von Formamid in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (90proz. Lösung). Die Werte sind bezogen auf eine wäßrige NaNO_3 -Lösung als Standard.

b) ^1H -gekoppelt: Meßfrequenz 50.698 MHz, gleiche Probe wie bei a), Relaxationsdelay 2.0 s, Acquisitionszeit 1.36 s, Spektrenbreite 6024 Hz, 16 K/32 K-Datenpunkte, digitale Auflösung 0.368 Hz/Pt., Pulswinkel: $12.0\ \mu\text{s}$ (70°), 1600 Scans.

c) Inverse 2D- ^1H , ^{15}N -Verschiebungskorrelation ohne Entkopplung: BIRD-Pulssequenz⁶⁾, $1/2J = 5.56\ \text{ms}$, 128 Experimente zu 32 Scans, 4 Dummy-Scans, Datenmatrix $1\ \text{K} \times 256$ w mit Zerofilling in F1, Sweepweite in F1 500 Hz, Sweepweite in F2 1000 Hz. Vor der Fourier-Transformation wurde in beiden Dimensionen mit einer um $\pi/3$ verschobenen Sinus-Glockenkurve multipliziert.

CAS-Registry-Nummern

(E)-**1a**: 115141-83-8 / (E)-**2a**: 115141-84-9

¹⁾ R. Neidlein, D. Kikelj, *Chem. Ber.*, im Druck. – ^{1b)} D. Kikelj, *Dissertation*, Universität Heidelberg, 1988.

²⁾ M. Michalik, *J. Prakt. Chem.* **327** (1985) 908.

³⁾ G. Dudeck, E. P. Dudeck, *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 1356.

⁴⁾ J. B. Lambert, W. L. Oliver, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 5085.

⁵⁾ L. Kozerski, K. Kamienska-Trela, L. Kania, W. von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2113.

⁶⁾ A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.* **67** (1986) 5658.

[112/88]

Dieses Heft wurde am 5. September 1988 ausgegeben.

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988 – Printed in the Federal Republic of Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso †, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Robert Temme, Weinheim.

VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Prof. Dr. Helmut Grünewald und Hans Dirk Köhler), Pappelallee 3, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim.

Anzeigenleitung: R. J. Roth, Weinheim.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen oder sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung. – This journal was carefully produced in all its parts. Nevertheless, authors, editors and publisher do not warrant the information contained therein to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that the copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Herstellung: Krebs-Gehlen Druckerei, Hemsbach/Bergstraße.