

## Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit charakteristischer IR- und NMR-Absorptionen, 14. Mitt.:

Zur Seitenketten—Ringtautomerie an  
Stickstoff-6-Ringheterocyclen

Von

**H. Sterk und Th. Kappe**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 11. März 1969)

IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen an in 2-Stellung substituierten Chinoxalinen und Benzoxazinen zeigen, daß das tautomere Gleichgewicht derselben von Substituenten, Lösungsmitteln und Temperaturen abhängig ist.

*Studies on the Temperature Dependence of Characteristic IR and NMR Absorptions, XIII: Side Chain—Ring Tautomerism of Six-Membered Nitrogen Heterocycles*

An IR- and NMR-spectroscopic investigation of quinoxalines and benzoxazines showed a dependence of the tautomeric equilibrium on substituents, solvents and temperature.

Das Auftreten verschiedener Seitenketten—Ringtautomerer bei in  $\alpha$ -Stellung substituierten N-Heterocyclen ist bereits mehrmals beschrieben worden. So hat z. B. *Stock*<sup>1</sup> die Tautomeren mit Hilfe der Enol-Bromtitration und der UV-Spektren in Äthanol nachgewiesen, während *Schneider*<sup>2</sup>, *Taylor*<sup>3</sup> und *Mondelli*<sup>4</sup> NMR-Daten für ihre Aussagen über

<sup>1</sup> A. M. Stock, W. E. Danahue und E. D. Amstutz, J. Org. Chem. **23**, 1840 (1958).

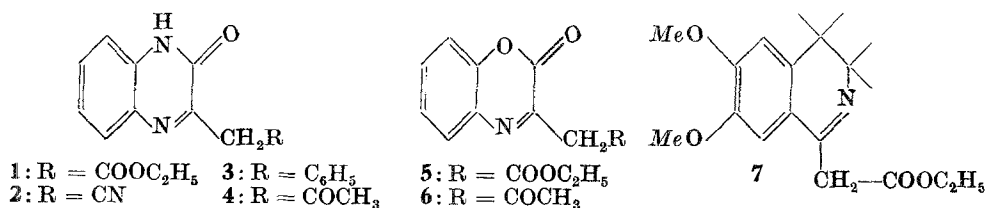
<sup>2</sup> W. Schneider und K. Schülken, Arch. Pharmaz. **296**, 389 (1963).

<sup>3</sup> E. C. Taylor und E. Smakula, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 770 (1963).

<sup>4</sup> R. Mondelli und L. Merlini, Tetrahedron **22**, 3253 (1966).

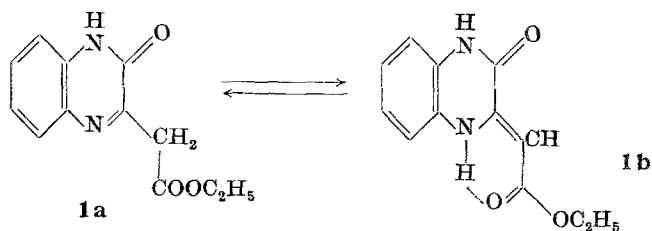
das tautomere Verhalten herangezogen haben; keiner dieser Autoren ist jedoch auf die Ursache der Tautomerie und auf die Gleichgewichtslage näher eingegangen.

Die vorliegende Arbeit versucht nunmehr, die in Abhängigkeit vom Substituenten unterschiedliche Tautomeriefähigkeit sowie die Gleichgewichtsänderungen zwischen den einzelnen Formen bei variablen Temperaturen in verschiedenen Lösungsmitteln aufzuzeigen. Zu diesem Zweck sind die Derivate des 3-Oxochinoxalins bzw. des 2-Oxobenzoxazins, die in 2-Stellung eine Seitenkette mit  $\beta$ -ständigen C=O- oder C $\equiv$ N-Funktionen enthalten, als Modellsubstanzen herangezogen worden.



Der Nachweis der einzelnen Strukturisomeren erfolgte, wie in Tab. 1 angeführt, mittels der charakteristischen UV-, IR- und NMR-Absorptionen. Über die prozentuelle Zusammensetzung der Gleichgewichte gibt gleichfalls Tab. 1 Auskunft.

Wie ersichtlich, hängt die Lage des tautomeren Gleichgewichtes im wesentlichen von der Struktur der Seitenkette ab. Alle Substanzen, welche in  $\beta$ -Stellung der Seitenkette eine Estergruppe aufweisen, liegen bevorzugt in der tautomeren Form **1b**, **5b** und **7b** vor, jedoch ist dieses Gleichgewicht sehr stark von der Temperatur und dem Lösungsmittel abhängig. Bei Verwendung polarer und zur Brückenbildung befähigter Solventien ergibt sich mit Erhöhung der Temperatur eine Neubildung oder eine Anreicherung der Strukturen **1a**, **5a** oder **7a** (s. Abb. 1!).

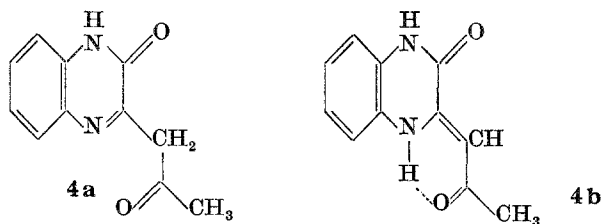


Auch bei jenen Verbindungen, die in 2-Stellung eine Acetylgruppe tragen, treten die bei den Estern beobachtbaren Tautomeren **4a** und **4b** auf.

Tabelle 1. %-Anteil an Tautomerem mit exocyclischer C=C-Doppelbindung

	C=C		DMSO		CHBr <sub>3</sub>		Pyridin		DMF	
	exo(b)	endo(a)	40°	90° 120° 140°	40—140°	40°	80°	100°	40°	90° 120°
	=C—H <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> C=O* C=O*									
	5,5	3,8								
2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)-essigsäureester, <b>1a</b>	1680	1735	100	85 70 50	100	100	100	70 40	100	80 50
2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)-acetonitril, <b>2a</b>	5,0	4,2	70	59 43 35	70	60	45 38	70	45 35	
3-Oxo-3,4-dihydro-2-benzylchinoxalin, <b>3a</b>	4,2		100	100 100 100	100	100	100 100	100 100	100 100	
2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)-2-propanon, <b>4b</b>	6,1	4,3	100	95 90 75	100	100	90 82	100	90 80	
	1670									
3-(2-Oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-essigsäureäthylester, <b>5a</b>	5,6	4,2	100	90 68 64	100	100	80 63	100	70 60	
	1670	1720								
3-(2-Oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-2-propanon, <b>6b</b>	6,2	4,3	100	95 90 90	100	100	95 95	100	100 95	
	1675									
6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinyloxy)-2-essigsäureäthylester, <b>7</b>	5,1	4,2	100	100 95 83	100	100	95 90	100	95 88	
	1680	1735								

Standardabweichung 5%; + Werte in ppm (TMS); \* Werte in cm<sup>-1</sup>.



Erhöhte Temperaturen (s. Tab. 1) führen bei **4b** — gelöst in *DMSO* oder anderen polaren Solventien — zu einem geringfügigen Übergang in die präparativ nicht isolierbare Form **4a**.

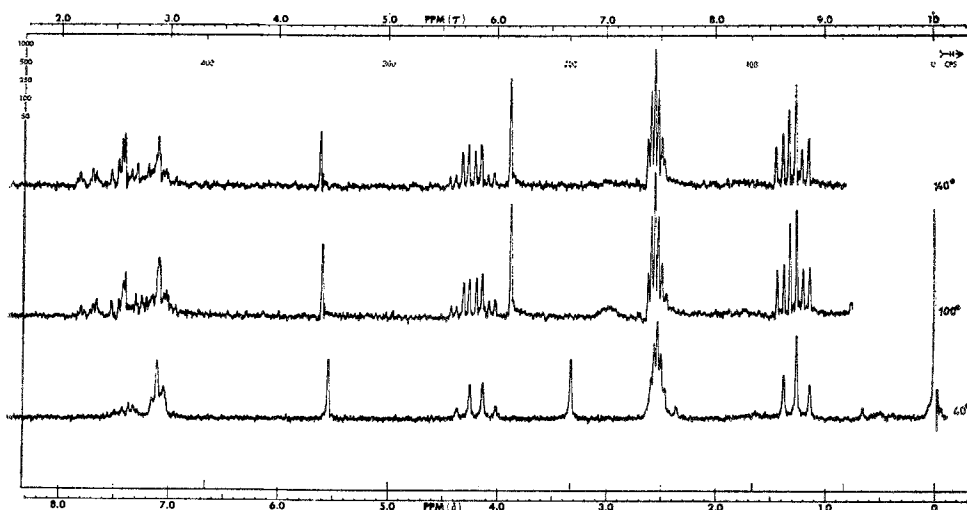


Abb. 1. NMR-Spektrum des 2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)essigsäure-  
 äthylesters (**1a**) bei 40°, 100°, 140°

Tabelle 2

	max	$\epsilon$
Chinoxalin *	316	6000
2-Hydroxychinoxalin *	345	5500
2-Methoxychinoxalin *	337—316	5000
Naphthalin *	306	195
3-Oxo-3,4-dihydro-2-benzylchinoxalin, <b>3a</b> **	340	6600
3-(2-Oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)- essigsäureäthylester, <b>1b</b> **	375	17000
2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)- essigsäureäthylester, <b>5b</b> **	390	22000

\* Diese Werte sind dem *DMS-UV-Atlas*, Verlag Chemie 1966, entnommen.

\*\* Gemessen in  $\text{CHCl}_3$ .

Die Tautomerisierungen zur Form **a** werden vermutlich durch die bereits beschriebene *Cis*—*trans*-Isomerisierung von  $\beta$ -Enaminoketonen<sup>5</sup> (Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Lösungsmittel und NH-Gruppe und damit Möglichkeit zum teilweisen Vorliegen in der *Trans*-form) in Gegenwart polarer Lösungsmittel eingeleitet. Eine Wanderung des NH-Protons in der *Cis*-Struktur ist infolge der Brückenbildungs-

energie unmöglich. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß es in unpolaren Lösungsmitteln zu keinen temperaturabhängigen Veränderungen kommt und daß in polaren Solventien IR-spektroskopisch *Trans*- und *Cis*-C=O-Streckschwingungsfrequenzen (1660 K und 1640 K) nachgewiesen werden können.

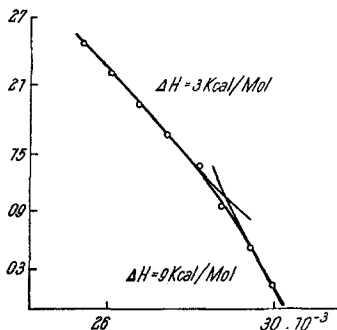


Abb. 2. Berechnung der Enthalpieänderung am 2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)-essigsäureäthylester (**1a**)

Analog den Carboxymethylderivaten geht auch das 2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)-acetonitril (**2b**) bei Temperaturerhöhung reversibel in die 2-(3-Oxo-3,4-dihydro-2-chinoxalinyloxy)-acetonitrilform (**2a**) über, wobei gleichfalls Wasserstoffbrücken zwischen der NH- und C≡N-Gruppe die Ursache für die Stabilität der exocyclischen

Doppelbindung sind. Neben dieser Brückenbindungsstabilisierung muß jedoch auch der Energiegewinn durch Aromatisierung zur Form **a** und die aus der *Brown*—*Brewster*—*Shechter*-Doppelbindungsregel<sup>6</sup> resultierende Stabilisierung der Chinoxalinyloxystruktur **a** berücksichtigt werden. Die in Tab. 1 ersichtlichen Änderungen bei steigender Temperatur lassen eindeutig die Bevorzugung der Form **a** mit endocyclischer Doppelbindung erkennen. Ebenso ist die Aromatizität UV-spektroskopisch nachweisbar (s. Tab. 2).

Exakte Angaben über die Größe der beteiligten Kräfte lassen sich nicht machen, man kann aber feststellen, daß rein qualitativ die Tendenz zur Wasserstoffbrückenstabilisierung am stärksten sein dürfte. Durch die Berechnung der Enthalpieänderung für die Seitenketten—Ringtautomerisierung an **1a** wird gleichfalls der komplexe Charakter dieses Vorgangs aufgezeigt (s. Abb. 2). Die starke Änderung bei tiefen Temperaturen wird durch das Aufbrechen der Brückenbindung verursacht, während das  $\Delta H = 3$  kcal/mol bei höheren Temperaturen die Enthalpieänderung

<sup>5</sup> H. Sterk, Mh. Chem. **99**, 2378 (1968).

<sup>6</sup> H. C. Brown, A. S. Brewster und H. Shechter, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 467 (1954); s. a. H. Krauch und W. Kunz, Reakt. der Org. Chemie, S. 102, Heidelberg 1966.

der Tautomerisierung widerspiegelt. Das System 2-(3-Oxo-3,4-dihydrochinoxaliny)-acetonitril **2a** mit nur schwachen Wasserstoffbrücken zeigt durchlaufend ein  $\Delta H$  von 2,5 kcal/mol.

Außer den 6-Ringheterocyclen wurde auch eine Reihe von unterschiedlich substituierten 5-Ringheterocyclen (2-Benzimidazolinylessigsäureäthylester, 2-Benzimidazolinylacetonitril und 2-Benzylloxazolidin) vermessen. Diese Substanzen unterliegen gleich dem 3-Oxo-3,4-dihydro-2-benzylchinoxalin (**3a**) keiner temperatur- oder lösungsmittelabhängigen Tautomerisierung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei kondensierten N-6-Ringheterocyclen die Strukturen mit endocyclischer Doppelbindung stabilisiert sind (vgl. 7). Sofern die Seitenkette elektronegative Molekülgruppen in  $\beta$ -Stellung enthält, tritt infolge der Wasserstoffbrückenbindung eine Bevorzugung der tautomeren Form **b** mit exocyclischer Doppelbindung auf. Bei erhöhter Temperatur und bei Verwendung polarer Solventien kann eine prototrope Umwandlung des Tautomeren **b** in die Form **a** mit endocyclischer C=C-Doppelbindung beobachtet werden.

Die Aufnahmen erfolgten auf einem Zeiss PMQ II, einem Perkin Elmer 421-Spektralphotometer und einem Varian A 60 A-Kernresonanzspektrometer. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm, bezogen auf TMS als innerer Standard, angegeben. Zur Festlegung der UV-Spektren sind nm und  $\epsilon$  zur Verwendung gekommen.

---

<sup>7</sup> R. A. Jones und A. R. Katritzky, Austral. J. Chem. 17, 455 (1964).