

Addition von Enaminen an elektrisch neutrale organische Lewissäuren*

Zur Kenntnis organischer *Lewissäuren*, 28. Mitt.**

Von

Soledad Penades***, H. Kisch, K. Tortschanoff, P. Margaretha und
O. E. Polansky

Aus dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Abteilung Strahlen-
chemie, Mülheim an der Ruhr, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 23. Juni 1972)

Addition of Enamines to Electrically Neutral Organic Lewis Acids

The reaction of enamines with electrically neutral organic Lewis acids generally yields addition products, the formation of which conforms to the known reaction paths of electrophilic alkenes with enamines. From enamines and isobutylydene Meldrum's acid however, anbadones are obtained, which are formed via bonding of the nitrogen atom to the β -C atom of the olefin.

Die Reaktion von Enaminen mit elektrisch neutralen organischen *Lewissäuren* liefert im allgemeinen Additionsprodukte, deren Bildung mit den für die Umsetzung von elektrophilen Alkenen mit Enaminen bekannten Reaktionswegen in Einklang steht. Aus Enaminen und Isobutylydenmeldrumsäure erhält man jedoch Anbadone, die durch Bindung des Stickstoffatoms an das β -C-Atom des Olefins gebildet werden.

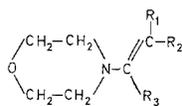
Im Zuge einer Reihe von Arbeiten über die Additionsreaktion verschiedener Stickstoff- und Phosphorbasen^{1, 2} an elektrisch neutrale organische *Lewissäuren*³ schien es von Interesse zu untersuchen, inwieweit bei der Umsetzung von Enaminen mit solchen *Lewissäuren* Produkte mit Bindung des N- oder des β -C-Atoms des Enamins an das elektrophile Olefin entstehen. Wir berichten hier über Ergebnisse aus

* Herrn Prof. Dr. E. Ziegler zum 60. Geburtstag gewidmet.

** 27. Mitt.: P. Margaretha, *Tetrahedron* **28**, 83 (1972).

*** Inhaberin eines durch den Spanischen Forschungsrat vermittelten Stipendiums.

Umsetzungen von Morpholino-cyclohexen (I a) und Morpholino-isobuten (I b) mit substituierten Methylenmalodinitrilen (II) bzw. Methylen-meldrumsäuren (III)



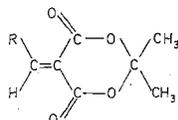
I a: $R_1=H, R_2=R_3=(CH_2)_4$

I b: $R_1=R_2=CH_3, R_3=H$



II a: $R=C_6H_5$

b: $R=(CH_2)_2CH$

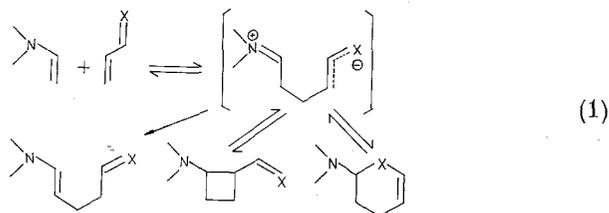


III a: $R=C_6H_5$

b: $R=p-NO_2-C_6H_4$

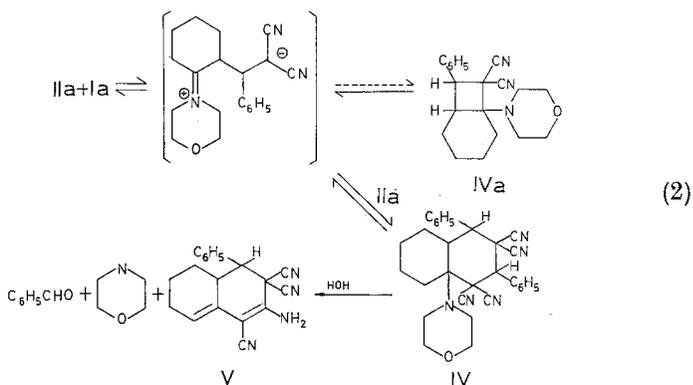
c: $R=(CH_3)_2CH$

Die Additionsreaktion von Enaminen an elektrophile Alkene, welche allerdings eine viel schwächere polarisierte Doppelbindung als die Verbindungen II und besonders III enthalten, wird in der Literatur recht ausführlich beschrieben⁴. Danach liegen neben den Ausgangsprodukten ein zwitterionisches Zwischenprodukt sowie die Produkte, die durch C-Alkylierung, 1,2-Addition und 1,4-Addition entstehen, im Gleichgewicht vor. Welches der drei letztgenannten Produkte hauptsächlich gebildet wird, hängt dann von verschiedenen Faktoren ab [Gl. (1)].

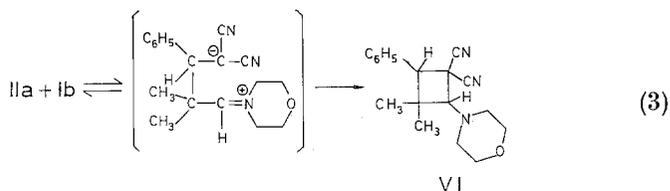


Die Umsetzung von II a mit I a führt zu einer in Lösung instabilen Verbindung IV, die, wie die Elementaranalyse zeigt, aus zwei Molekülen II a und einem Molekül Enamin gebildet wird. Ähnliche 2 : 1-Additionen sind auch schon in anderen Fällen beobachtet worden^{5, 6}. Hydrolyse von IV führt zu Verbindung V, der auf Grund ihrer spektroskopischen Daten die Struktur eines konjugierten Enaminonitrils zugeordnet werden kann. Aus dieser Struktur von V kann man auf die Struktur von IV zurückschließen; IV hydrolysiert zu Benzaldehyd und einem Bismalodinitril,

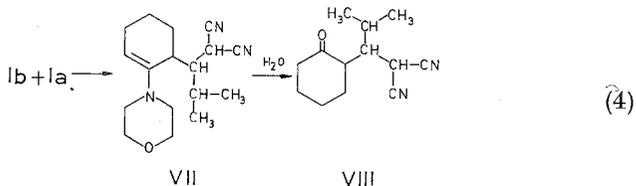
welches sich dann intramolekular unter Morpholineliminierung und Bildung von V cyclisiert [Gl. (2)].



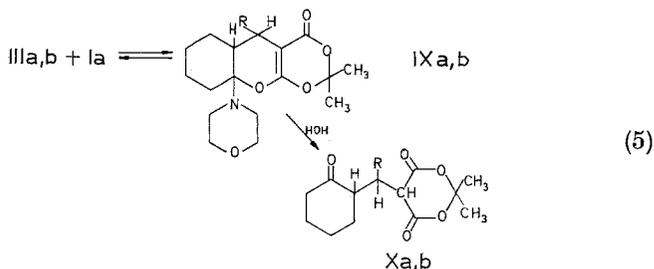
Bei der Umsetzung von II a mit I b erhält man eine in Lösung ebenfalls instabile Verbindung (VI). Im Gegensatz zu IV handelt es sich bei VI um ein 1 : 1-Addukt (Elementaranalyse); VI ist zum Unterschied von IV bei tiefen Temperaturen in Lösung genug stabil, um die Messung des NMR-Spektrums zu ermöglichen, was eine unmittelbare Strukturzuordnung erlaubt [Gl. (3)].



Wiederum anders verläuft die Umsetzung von II b mit I a. Bei Raumtemperatur bleiben die Ausgangsmaterialien unverändert; 2stdg. Kochen in Äther liefert in schlechten Ausbeuten das C-Alkylierungsprodukt VII, dessen Struktur auf Grund seiner physikalischen Daten sowie durch Identifizierung des Hydrolyseproduktes VIII bestimmt wurde [Gl. (4)].



Dieses unterschiedliche Verhalten bezüglich der Produktbildung [Gl. (2), (3), (4)] findet die folgende Erklärung. Den Grund für die bevorzugte Bildung von IV an Stelle von IV a sehen wir in der Lage des Gleichgewichtes zwischen dem letzten und dem intermediären Zwitterion [Gl. (2)]. Aus konformationsenergetischen Gründen (Cyclobutan-H in IV a vicinal, in VI in 1,3-Stellung; IV a ist bi-, VI monocyclisch) sollte IV a gegenüber VI destabilisiert, aus elektronischen Gründen (bessere Stabilisierung eines Imonium-C-Atoms durch Di- als durch Monoalkylierung) hingegen das zu IV a gehörige Zwitterion gegenüber dem zu VI gehörigen stabilisiert sein. Daher sollte das Gleichgewicht im Falle von IV a stärker auf Seite des Zwitterions liegen als im Falle von VI¹².



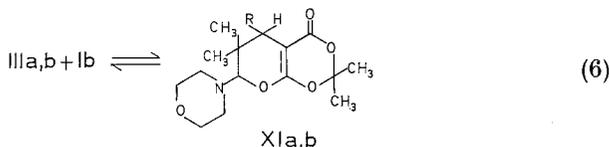
Die Tatsache, daß aus II b und I a [Gl. (4)] kein 2 : 1-Addukt entsteht, kann so gedeutet werden, daß II b im Gegensatz zu II a die sterischen Bedingungen für einen Ringschluß mit intermediären Zwitterion nicht erfüllen kann. Als einziger Reaktionsweg verbliebe dann die Bildung des C-Alkylierungsproduktes VII, welche, wie schon oben erwähnt, unter wesentlich drastischeren Reaktionsbedingungen stattfindet.

Nachdem also Alkyldenmalodinitrile und Enamine durchaus Additionsprodukte ergeben, deren Bildung mit den für die Umsetzung von elektrophilen Alkenen mit Enaminen bekannten Reaktionswegen in Einklang stehen, untersuchten wir die Umsetzung von Enaminen mit Methylendeldrumsäuren. Hierbei sollte sich zeigen, ob der große Unterschied in den pK_L' -Werten⁷ zwischen den Verbindungen II und III eine Änderung im Reaktionsverhalten erbringen würde.

Die Umsetzung von III a bzw. III b mit I a führt jeweils in quantitativen Ausbeuten zur Bildung nur eines Produktes IX a bzw. IX b, welchen auf Grund ihrer physikalischen Daten sowie durch Identifizierung der Hydrolyseprodukte X a bzw. X b die Struktur des durch 1,4-Cycloaddition entstandenen 1,3,9-Trioxanthracenderivates zugeordnet werden kann [Gl. (5)]. Daß es sich bei IX um die entsprechenden Enolester der Meldrumsäure handelt, läßt sich zudem durch Vergleich der Lage der C=C- und C=O-Valenzschwingungen in deren IR-Spektren mit denen von Verbindungen, die ebenfalls als Enolester vorliegen⁸, bestätigen.

Von Interesse scheint hier die verschiedene Stabilität der Verbindungen IX a bzw. IX b in verdünnten Lösungen zu sein. Während IX b im UV-Absorptionsspektrum (Dioxan) eine Bande in der zu erwartenden Lage (282 nm) aufweist, ist unter denselben Bedingungen IX a vollständig in die Ausgangskomponenten dissoziiert; hier tritt eine Bande bei 314 nm auf, welche III a zugeordnet werden muß. Diese Stabilitätsunterschiede müssen mit dem recht erheblichen Unterschied der pK_L' -Werte von III a und III b erklärt werden: Die stärkere Säure ergibt das stabilere Additionsprodukt.

Die Umsetzung von III a und III b mit I b [Gl. (6)] verläuft vollständig analog zur Umsetzung derselben mit I a [Gl. (5)]. Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen XI wurden wiederum aus den physikalischen Daten bestimmt. In verdünnter Lösung konnten auch hier ähnliche Stabilitätsunterschiede wie bei den Verbindungen IX beobachtet werden.



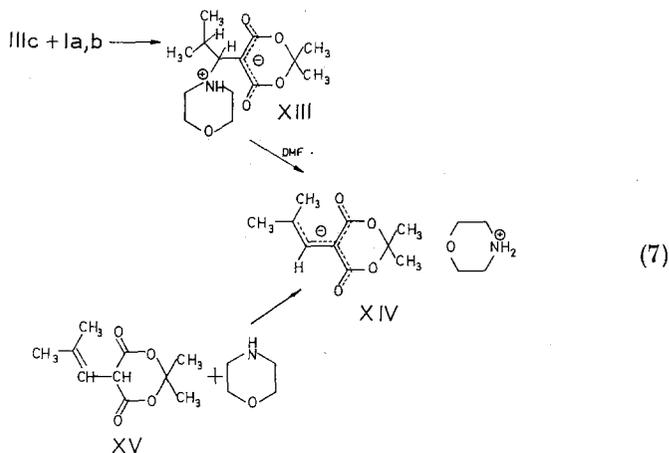
Völlig anders als III a und III b setzt sich III c mit I a oder I b um. Man erhält ein Produkt XIII, das aus *Lewis*säure und Morpholin allein zusammengesetzt ist. Das NMR-Spektrum von XIII in D_2O weist dieselben charakteristischen Merkmale wie das Spektrum des Addukts von III c und Tri-*n*-butylphosphin¹ auf; dies beweist, daß XIII in wäßriger Lösung als Anbadon¹ vorliegt. In Dimethylformamid aber zerfällt XIII zur Gänze in die Ionen der Salzform XIV [Gl. (7)]. Dieses Verhalten ist insofern interessant, als die Produkte von III c mit tertiären Aminen in Wasser nicht als Anbadone, sondern als Salze vorliegen.

Die Bildung von XIII verläuft über ein gegen Hydrolyse extrem empfindliches, aus *Lewis*säure und Enamin bestehendes 1:1-Addukt (Elementaranalyse), das schon in Gegenwart von Spuren Feuchtigkeit in XIII und Carbonylkomponente zerfällt. Das unter Luftausschluß aufgenommene NMR-Spektrum des Addukts von III c und I a erlaubt keine eindeutige Aussage über dessen Struktur.

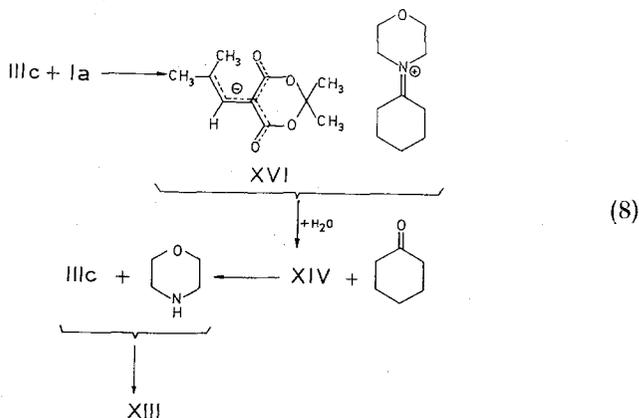
Um die Struktur des Salzes XIV zu beweisen, setzten wir Iso-butenylmethylmel drumsäure (XV) mit Morpholin um und erhielten eine Verbindung, deren NMR-Spektren in D_2O mit dem des aus XIII in Dimethylformamid erhaltenen Produktes identisch ist.

Während also arylsubstituierte Methylenmel drumsäuren bezüglich der Addition an Enamine ähnlich wie die untersuchten Methylenmalodi-

nitrile ein „normales“ Reaktionsverhalten aufweisen, bildet Verbindung III c eine Ausnahme. Die relativ leichte Deprotonierung zu XIV muß



hier als die Ursache für dieses besondere Verhalten betrachtet werden [Gl. (8)]:



Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Verbindungen II und III bei der Addition an Enamine dasselbe reaktive Verhalten wie andere einfache elektrophile Alkene aufweisen.

S. Penades und K. Tortschanoff danken der Max-Planck-Gesellschaft für die Gewährung von Stipendien.

Experimenteller Teil

I a, b⁹, II a, b¹⁰ sowie III a, b, c¹¹ wurden nach den Literaturangaben hergestellt. XV erhält man durch Belichten von III c in Cyclohexan¹².

Umsetzung von Benzalmalodinitril (II a) mit Morpholinocyclohexen (I a)

Zu 1,54 g (0,01 Mol) II a in 20 ml absol. Äther werden unter Rühren bei $T = 0-5^{\circ}\text{C}$ 1,67 g (0,01 Mol) I a in 20 ml absol. Äther getropft. Nach anfänglicher Gelbfärbung der Lösung bildet sich nach 1 Stde. ein weißer Niederschlag; er wird abfiltriert und im Exsiccator getrocknet. 2,2 g IV (85% d. Th.), Schmp. 90—93 °C.

$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$. Ber. C 75,76, H 6,15, N 14,73.

Gef. C 75,00, H 6,00, N 13,86.

IR (KBr): 2200, 1590 cm^{-1} .

Hydrolyse von IV:

1 g IV wird 30 Min. in 20 ml 0,01n-HCl gekocht. Der gebildete weiße Niederschlag wird aus MeOH/H₂O umkristallisiert. 0,6 g V (80% d. Th.), Schmp. 260—265 °C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Ber. C 75,97, H 5,37, N 18,66, *MG* 300.

Gef. C 76,12, H 5,08, N 18,69, *MG* 300 (Aceton).

IR (KBr): 3420, 3340, 3260, 2200, 1650 cm^{-1} .

UV (CH₃OH): 300 nm ($\epsilon = 13\,900$), 240 nm ($\epsilon = 7\,600$).

MS: 300 (M), 209.

NMR [(CD₃)₂SO]: 7,50 (m) (5), 7,32 (s) (2), 5,80 (m) (1), 3,55 (d, 12 Hz) (1), 2,90 (m) (1), 2,40—1,40 (m) (6).

Umsetzung von II a mit I b

Zu 1,54 g (0,01 Mol) II a in 20 ml absol. Äther werden 1,41 g (0,01 Mol) I b in 20 ml absol. Äther getropft. Nach 1stdg. Rühren wird eingeeengt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. 1,0 g VI (34% d. Th.), Schmp. 85—90 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Ber. C 73,19, H 7,17, N 14,23.

Gef. C 73,20, H 7,15, N 14,27.

IR (KBr): 2220 cm^{-1} .

MS: kein Molpeak, 154, 141.

NMR (CDCl₃, $T = -30^{\circ}\text{C}$): 7,50 (m) (5), 3,69 (s) (1), 3,09 (s) (1), 1,50 (s) (3), 1,30 (s) (3), + Morpholinprotonen.

Umsetzung von II b mit I a

Zu 1,2 g (0,01 Mol) II b in 20 ml absol. Äther werden 1,67 g (0,01 Mol) I a getropft. Nach 2stdg. Kochen wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand kurz mit Petroläther (*PÄ*) aufgeköcht, der beim Abkühlen gebildete weiße Niederschlag filtriert und mit wenig Benzol und *PÄ* gewaschen. 1,4 g VII (53% d. Th.), Schmp. 92—93 °C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Ber. C 71,04, H 8,77, N 14,62, *MG* 287.

Gef. C 71,30, H 8,78, N 14,67, *MG* 285 (Aceton).

IR (KBr): 2240, 1646 cm^{-1} .

UV (CH_3OH): 294 nm ($\epsilon = 160$), 224 nm ($\epsilon = 10\,000$).

NMR (CDCl_3): 5,14 (t) (1), 3,70 (m) (5), 2,90—2,60 (m) (6), 2,20 bis 1,60 (m) (7), 1,40—0,98 (m) (7).

Hydrolyse von VII

1 g VII wird in 20 ml 0,01*n*-HCl 1 Stde. gekocht. Der weiße Niederschlag (VIII) wird aus $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ umkristallisiert, Schmp. 78—80 °C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 71,52, H 8,31, N 12,83, *MG* 218.

Gef. C 71,48, H 8,27, N 12,87, *MG* 226 (Aceton).

IR (KBr): 2240, 1695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 4,02 (d, 2,5 Hz) (1), 3,00—1,40 (m) (11), 1,10 (d) (3), 1,05 (d) (3).

MS: 218 (M), 175, 153, 98.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von VIII: Schmp. 170—173 °C.

Umsetzung von III a mit I a

Aus je 0,01 Mol in 20 ml absol. Äther unter Argon erhält man 3,9 g (quantit.) weiße Kristalle, IX a, Schmp. 103—106 °C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Ber. C 69,15, H 7,32, N 3,51.

Gef. C 68,63, H 7,82, N 4,18.

IR (KBr): 1724, 1628 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 7,33 (m) (5), 3,96 (d, 9 Hz) (1), 3,70 (m) (4), 3,00 (m) (4), 2,50—1,50 (m) (9), 1,77 (s) (6).

Hydrolyse von IX a

1 g IX a wird in 10 ml CH_3OH + 0,6 ml Eisessig 12 Stdn. stehengelassen. Das Lösungsmittel wird entfernt; nach Zusatz von 10 ml H_2O wird mit CHCl_3 extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen erhält man 0,3 g weiße Kristalle (X), die aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ umkristallisiert werden, Schmp. 140—145 °C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$. Ber. C 69,07, H 6,71, *MG* 330.

Gef. C 68,90, H 6,92, *MG* 325 (Benzol).

IR (KBr): 1780, 1700 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 7,32 (m) (5), 4,25 („q“, 11 Hz, 3 Hz) (1), 3,85 (d, 3 Hz) (1), 2,50—1,20 (m) (9), 1,08 (s) (3).

Umsetzung von III b mit I a

Analog zur Darstellung von IX a; gelbe Kristalle, 4,5 g IX b (quantit.), Schmp. 121—123 °C.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$. Ber. C 62,15, H 6,35, N 6,30.

Gef. C 64,45, H 6,45, N 5,74.

IR (KBr): 1720, 1620, 1515, 1345 cm^{-1} .

UV (Dioxan): 282 nm ($\epsilon = 9\,400$), 254 nm ($\epsilon = 11\,600$).

NMR (CDCl_3): 8,23 + 7,56 (m) (4), 4,22 (d, 10 Hz) (1), 3,74 (m) (4), 3,19 (m) (4), 2,50—1,50 (m) (9), 1,70 (s) (6).

Hydrolyse von IX b zu X b

Analog zur Hydrolyse von IX a.

IR (KBr): 1770, 1740, 1695 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): 7,96 (m) (2), 7,43 (m) (2), 4,65 (d, 3 Hz) (1), 3,75 („q“, 3 Hz, 12 Hz) (1), 2,60—1,20 (m) (9), 1,68 (s) (3), 1,55 (s) (3).*Umsetzung von III a mit I b*

Je 0,01 Mol in 20 ml absol. Benzol werden zusammengegeben. Nach Einengen und Zugabe von *P* \ddot{A} bildet sich etwas Niederschlag, von dem abfiltriert wird. Das Filtrat wird eingeeengt. Nach Zugabe von wenig *P* \ddot{A} erhält man 3,1 g (80%) weiße Kristalle (XI a), Schmp. 87—91 °C.

$$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5. \quad \text{Ber. C } 67,54, \text{ H } 7,29, \text{ N } 3,75.$$

$$\text{Gef. C } 67,12, \text{ H } 7,30, \text{ N } 4,55.$$
IR (KBr): 1730, 1625 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): 7,30 (m) (5), 4,80 (s) (1), 3,65 (m) (5), 2,98 (m) (4), 1,80 (s) (6), 1,29 (s) (3), 0,82 (s) (3).*Umsetzung von III b mit I b zu XI b*

Analog zur Darstellung von XI a.

IR (KBr): 1718, 1615 cm^{-1} .NMR (CDCl_3): 8,36 (m) (2), 7,41 (m) (2), 4,72 (s) (1), 3,68 (m) (5), 2,84 (m) (4), 1,79 (s) (6), 1,30 (s) (3), 0,85 (s) (3).*Umsetzung von III c mit I a oder I b*

Je 0,01 Mol in 20 ml absol. Äther werden zusammengegeben. Nach 2 Stdn. wird der weiße Niederschlag abfiltriert und getrocknet. 2,7 g XIII (quantit.), Schmp. 112—114 °C.

Läßt man jedoch von Beginn an gut getrocknetes Inertgas durch das Reaktionsgemisch strömen, erhält man bei der Umsetzung von III c mit I a sofort eine gelbe Fällung, XVI, die durch Zusatz von Petroläther quantitativ wird [Elementaranalyse: ber. für 1 : 1-Addukt (XVI; $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5$): C 65,6, H 8,49, N 3,84; gef.: C 64,95, H 8,25, N 4,05].

Dieser Niederschlag hydrolysiert an der Luft sofort zu XIII und Cyclohexanon.

$$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5. \quad \text{Ber. C } 58,93, \text{ H } 8,13, \text{ N } 4,91.$$

$$\text{Gef. C } 58,92, \text{ H } 8,06, \text{ N } 5,00.$$
IR (KBr): 1672, 1585 cm^{-1} .UV (CH_3OH): 260 nm ($\epsilon = 12\,300$).NMR (D_2O): 4,25—3,85 (m) (5), 3,32 (m) (4), 3,00—2,50 (m) (1), 1,70 (s) (3), 1,65 (s) (3), 1,15—0,75 (m) (6).*Umsetzung von Isobutenylmeldrumsäure (XV) mit Morpholin*

Zu 1,98 g (0,01 Mol) XV in 20 ml absol. Äther unter Argon werden 0,87 g (0,01 Mol) Morpholin in 10 ml absol. Äther getropft. Nach 2stdg. Röhren erhält man 2,4 g (70%) XIV, Schmp. 117—121 °C.

IR (KBr): 3000, 2850, 2720, 2480, 1575 cm^{-1} .UV (H_2O): 273 cm ($\epsilon = 10\,400$).NMR (D_2O): 5,68 (m) (1), 4,04 (m) (4), 3,34 (m) (4), 1,84 (d) (3), 1,70 (s) (6), 1,61 (d) (3).

Literatur

- ¹ P. Margaretha und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 576 (1969).
- ² P. Margaretha und O. E. Polansky, Mh. Chem. **100**, 584 (1969).
- ³ F. Kunz, P. Margaretha und O. E. Polansky, Chimia **24**, 165 (1970).
- ⁴ A. G. Cook, Cycloaddition Reactions of Enamines, in: Enamines, (A. G. Cook, Hrsg.), S. 213. New York: Marcel Dekker. 1969.
- ⁵ K. C. Brannock, A. P. Bell, R. D. Burpitt und C. A. Kelly, J. Org. Chem. **29**, 801 (1964).
- ⁶ M. E. Kuehne und L. Foley, J. Org. Chem. **30**, 4280 (1965).
- ⁷ P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Tetrahedron 1966, Suppl. 8, Part II, 463.
- ⁸ P. Margaretha, Mh. Chem. **101**, 811 (1970).
- ⁹ a) S. Hünig, E. Lücke und W. Breminger, Org. Synth. **41**, 65 (1961);
b) E. Benzing, Angew. Chem. **71**, 521 (1959).
- ¹⁰ A. C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 3455 (1941).
- ¹¹ P. Schuster, O. E. Polansky und F. Wessely, Mh. Chem. **95**, 53 (1964).
- ¹² J. Leitich, private Mitteilung.