

TAUTOMERIE UND KONFIGURATION DER β-ARYLAMINO-CROTONSÄUREÄTHYLESTER

W. WERNER*

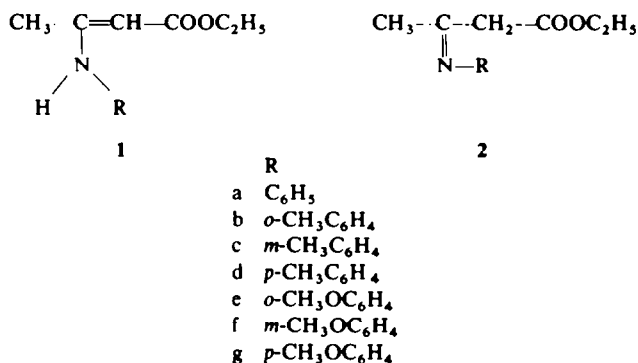
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, 44 Münster (Westf.)

(Received in Germany 22 December 1970; Received in the UK for publication 11 January 1971)

Zusammenfassung— Durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren von β-Arylamino-crotonsäureäthylestern **1** und der Vergleichssubstanz **3** kann das Vorliegen der tautomeren β-Arylimino-buttersäureäthylester **2** ausgeschlossen werden. Anders als bei den β-Alkylamino-crotonestern liegen die β-Arylamino-crotonester **1** praktisch ausschliesslich in der *cis*-Konfiguration **6** vor, die die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung ermöglicht.

Abstract— By comparison of the IR- and the NMR-spectra of ethyl β-arylamino crotonates **1** and the model substance **3** the existence of the tautomeric ethyl β-arylimino butyrates **2** can be excluded. Differently from the β-alkylamino crotonates the β-arylamino crotonates **1** exist nearly exclusively in the *cis*-conformation **6**, which enables formation of an intramolecular hydrogen bond.

FÜR DIE Conrad-Limpach-Reaktion zur Darstellung von Chinol-4-onen sind die β-Arylamino-crotonester **1** wichtige Zwischenprodukte,¹ die oft nicht erst isoliert,



sondern als Rohprodukt der Cyclisation unterworfen werden.² Lange Zeit wurden die β-Arylamino-crotonester **1** als β-Arylimino-buttersäureester **2** formuliert. zuletzt 1949.³ **1** und **2** stehen zueinander im Verhältnis einer Enamin-Imino-Tautomerie. Für die Enaminform ist ausserdem eine *cis-trans*-Isomerie **6** und **7** möglich.

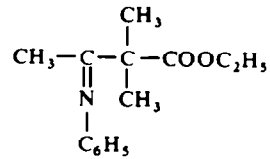
β-Amino- und β-Alkylamino-crotonester sind mit den jeweils zur Verfügung stehenden Mitteln untersucht worden: Exaltation der Molrefraktion,⁴ Ramanspektrum,⁵ UV-Spektrum,⁶ Brom-Titration,⁷ IR-Spektren,⁸⁻¹⁰ NMR-Spektren¹⁰⁻¹² und Dipolmoment.¹¹ Die β-Monoalkylamino-crotonester liegen danach in der Enaminform **1** vor. In Lösung wie als Reinsubstanz wurde ein *cis-trans*-Gemisch **6** und **7** festgestellt, in dem die *cis*-Form mit innerer Wasserstoffbrückenbindung **6** überwiegt.

* Herrn Prof. Dr. R. Tschesche zum 65. Geburtstag gewidmet.

Über die β -Arylamino-crotonester liegen nur die Bestimmung der Exaltation der Molrefraktion,⁴ der NMR-Wert der Methylgruppe sowie die Messung des Dipolmoments¹¹ vor. IR- und NMR-Messungen, die die endgültige Entscheidung im Falle der β -Alkylamino-crotonester und auch der Enaminoketone und -aldehyde erbracht hatten, standen für die β -Arylamino-crotonester noch aus.

Zur Enamin-Imin-Tautomerie

Die Imin-Struktur **2** ist im α -Dimethyl- β -phenylimino-buttersäureäthylester **3** festgelegt. Das IR-Spektrum zeigt bei 1662 cm^{-1} eine starke Bande, die der Imin-Gruppierung zuzuordnen ist, die Absorption des Estercarbonyls von der gleichen Intensität tritt bei 1735 cm^{-1} auf.¹³



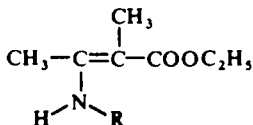
3

Die IR-Spektren der untersuchten Substanzen zeigen in keinem Falle eine Imin-Bande, selbst nicht als Schulter ihrer Esterbande. Degegen zeigen diese Spektren zwischen 1610 und 1624 cm^{-1} eine Bande von der Intensität der Estercarbonylbande, die der Doppelbindung zuzuordnen ist.¹³ Weiterhin tritt die NH-Absorption deutlich in Erscheinung.

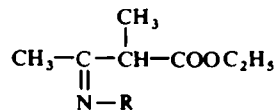
Als Modellsubstanz für die Enaminstruktur **1** wäre z.B. β -N-Methylanilino-crotonsäureäthylester von Interesse; es ist die einzige beschriebene N-methylierte Substanz dieser Reihe.¹⁴ Bei dieser von den Autoren nur durch eine Stickstoffanalyse charakterisierten Substanz kann es sich jedoch nach den IR- und NMR-Spektren (NH- oder OH-Bande, kein OC_2H_5) nicht um die angegebene Substanz handeln. Zahlreiche Versuche, diese Substanz zu synthetisieren, schlugen bisher fehl.

Die in Tab. 1 aufgeführten NMR-Spektren weisen sämtlich ein Singulett für NH und das Vinylproton der Enaminform **1** auf. Die bei verschiedenen Konzentrationen in CDCl_3 und teilweise auch in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ vermessenen Spektren weichen nicht wesentlich von denen der Reinsubstanzen ab.

Es wurden weiterhin die α -Methyl- β -arylamino-crotonsäureäthylester **4a** und **4b** dargestellt und vermessen. Das NMR-Spektrum zeigt ein eindeutiges Singulett für das α -Methyl, bei Vorliegen der Iminform **5** wäre jedoch ein Dublett zu erwarten gewesen.



4



5

Neben der Enaminform **1** ist die Iminform **2** also nicht nachweisbar.

TABELLE 1. NMR-SPEKTREN IN δ -WERTEN (ppm) BEI TMS ALS INNEREM STANDARD*
(a) β -Arylamino-crotonsäureäthylester 1a-g

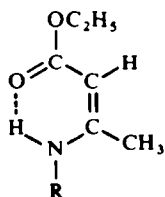
R =	Vinyl- proton	Croton- CH ₃	CH ₃ bzw. OCH ₃ am Kern	NH	Lösungs- mittel
1a C ₆ H ₅	4.72	1.88 ^b	—	10.63	ohne
1b <i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4.73	1.78	2.20	10.38	ohne
	4.73	1.83	2.29	10.26	CDCl ₃
1c <i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4.70	1.88	2.21	10.61	ohne
1d <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4.71	1.87	2.20	10.13	ohne
1e <i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	4.79	1.97	3.75	10.63	ohne
	4.73	1.95	3.77	10.49	CDCl ₃
1f <i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	4.73	1.96	3.65	10.61	ohne
1g <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	4.68	1.88	3.79	10.23	CDCl ₃

(b)

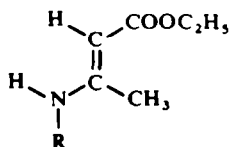
	α - und Croton-CH ₃	OCH ₃ am Kern	NH	Lösungsmittel
α -Dimethyl- β -phenylimino- buttersäureäthylester 3	1.46 (6H) 1.70 (3H)	—	—	ohne
α -Methyl- β -anilino- crotonsäureäthylester 4a	1.68 (3H) 1.71 (3H)	—	11.05	ohne
	1.75 (3H) 1.82 (3H)	—	11.05	CDCl ₃
α -Methyl- β - <i>p</i> -anisidino- crotonsäureäthylester 4b	1.86 (3H) 1.93 (3H)	3.77	10.85	CDCl ₃

* Die Signale für OCH₂CH₃ treten bei $\delta = 4.11$ (q) und bei $\delta = 1.15$ ppm (t) auf. $J = 7$ Hz.^b Lit.¹¹ $\delta = 1.95$ ppm ohne Angabe des Lösungsmittels.Zur Konformation der β -Arylamino-crotonsäureäthylester

Wie bei den β -Alkylamino-crotonestern wäre das Vorliegen eines *cis-trans*-Gemisches 6 und 7 zu erwarten.^{12, 15} Aber in den NMR Spektren sind für NH, CH₃



6



7

TABELLE 2
 (a) β -Arylamino-crotonsäureäthylester 1a-g

Nr.	R =	Sdp. bzw. Schmp.	$n_D^{22^\circ}$	Summenformel Mo.-Gew.	Analysen %			
					C	H	N	
1a	C_6H_5	Sdp. ₄ 142° ^a	1.5737 ^a	$C_{12}H_{13}NO_2$ 205.3	Ber.	70.22	7.35	6.82
					Gef.	70.31	7.82	6.54
1b	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Sdp. ₄ 147° ^b	1.5652 ^b	$C_{13}H_{17}NO_2$ 219.3	Ber.	71.20	7.82	6.39
					Gef.	71.12	7.57	6.26
1c	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Sdp. ₄ 144-144.5°	1.5727	$C_{13}H_{17}NO_2$ 219.3	Ber.	71.20	7.82	6.39
					Gef.	71.70	7.98	5.99
1d	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Sdp. ₄ 146-147.5°	1.5702	$C_{13}H_{17}NO_2$ 219.3	Ber.	71.20	7.82	6.39
					Gef.	71.63	8.08	6.05
1e	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Sdp. _{0.5} 154.5-155.5°	1.5843	$C_{13}H_{17}NO_3$ 235.3	Ber.	66.36	7.28	5.95
					Gef.	66.98	7.06	5.72
1f	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Sdp. ₄ 171-173°	1.5791	$C_{13}H_{17}NO_3$ 235.3	Ber.	66.36	7.28	5.95
					Gef.	65.56	7.28	5.78
1g	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Schmp. 44.5-45° ^c	—	$C_{13}H_{17}NO_3$ 235.3	Ber.	66.36	7.28	5.95
					Gef.	66.79	7.20	6.25

 (b) α -Dimethyl- β -phenylimino-buttersäureäthylester 3
 α -Methyl- β -anilino-crotonsäureäthylester 4a
 α -Methyl- β -*p*-anisidino-crotonsäureäthylester 4b

Nr.	Sdp. bzw. Schmp.	$n_D^{22^\circ}$	Summenformel Mol.-Gew.	Analysen %			
				C	H	N	
3	Sdp. ₄ 135.5°	1.5084	$C_{14}H_{19}NO_2$ 233.3	Ber.	72.07	8.21	5.62
				Gef.	72.90	8.47	5.59
4a	Sdp. ₄ 143.5-145°	1.5717	$C_{13}H_{17}NO_2$ 219.3	Ber.	71.20	7.82	6.39
				Gef.	70.77	7.51	6.59
4b	Schmp. 43.5-44.5°	—	$C_{14}H_{19}NO_3$ 249.3	Ber.	67.44	7.68	5.62
				Gef.	67.66	7.71	5.82

^a Lit.¹⁸ Sdp.₂ 128-130°. $n_D^{25^\circ}$ 1.5770; Lit.¹⁹ Sdp.₆ 137-139°.

^c Lit.²⁰ Sdp.₃ 136-138°.

^c Lit.^{1b} Schmp. 46°. Lit.¹⁹ Schmp. 45-45.5°.

und das Vinylproton keine zweiten Signale zu erkennen, so dass es sich hauptsächlich nur um ein Isomeres handeln kann. Aufgrund der Dipolmessung und der chem. Verschiebung für die CH₃-Gruppe hält Vay¹¹ die *trans*-Form 7 für wahrscheinlich, vergleicht jedoch mit β -Alkylamino-crotonestern.

Im IR-Spektrum wird die Estercarbonylbande durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung auf 1655 cm⁻¹ erniedrigt, was auf das Vorliegen der *cis*-Form 6 hinweist.¹⁶ Einzig der α -Methyl- β -anilino-crotonester 4a wurde als *cis-trans*-

Gemisch erhalten: Die zusätzliche Bande bei 1736 cm^{-1} wird dem freien Ester-carbonyl der *trans*-Form **7** zugeordnet. Huisgen *et al.* hatten bei ihren Untersuchungen an β -Amino-acrylestern¹⁶ eine leichte Isomerisierung der *trans*-Form in die durch H-Brückenbindung stabilisierte *cis*-Form durch Säurespuren beobachtet. Ein Zusatz von etwas Trichloressigsäure zur Lösung der Substanz in Tetrachlorkohlenstoff führte jedoch auch nach 4 Stunden nicht zur Abnahme der Intensität der Bande bei 1736 cm^{-1} und damit zur Isomerisierung.

Beschreibung der Versuche. Für die Vermessung der NMR-Spektren diente ein Gerät Varian A-60. Die IR-Spektren wurden als Film bzw. in CCl_4 mit dem Spektrophotometer 457 von Perkin-Elmer aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden von der analytischen Abteilung des Institutes ausgeführt.

β -Arylamino-crotonsäureäthylester **1a-g** (s. Tab. 2a).

α -Dimethyl- β -phenylimino-buttersäureäthylester **3** (s. Tab. 2b).

α -Methyl- β -arylamino-crotonsäureäthylester **4a-4b** (s. Tab. 2b). Äquimolare Mengen Acetessigsäureäthylester, α -Dimethyl- bzw. α -Methylacetessigsäureäthylester und des jeweiligen Arylamins werden in etwa dem gleichen Volumen Benzol gelöst. Nach Zugabe von ein bis zwei Spatelspitzen des Katalysators K10 ¹⁷ wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss erhitzt bis zum Ende der Wasserbildung nach 2 bis 3 Std. Der Katalysator wird noch aus der heißen Lösung abfiltriert und das Benzol anschliessend abdestilliert. Die Rohprodukte **1g** und **4b** werden mehrmals aus Petroläther ($40^\circ\text{--}60^\circ$) umkristallisiert. Die übrigen Rohprodukte werden einer Destillation unter vermindertem Druck unterworfen. Bei zu starker Überhitzung des Öl- oder Metallbades war das Destillat teilweise mit dem entsprechenden symm. Harnstoff verunreinigt, der nur langsam auskristallisierte. Er wurde abgetrennt durch Zentrifugieren oder durch Filtration nach Zugabe von CCl_4 . Bei der Destillation wurden farblose bis schwach gelbliche Öle erhalten.

LITERATUR

- ¹ R. Elderfield, in *Heterocyclic Compounds*, Bd. 4, S. 30. Verlag J. Wiley & Sons, New York 1952;
- ² M. Conrad und L. Limpach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**, 523 (1888); **20**, 944 (1887)
- ³ W. Werner, *Tetrahedron* **25**, 255 (1969)
- ⁴ V. M. Thakor und R. C. Shah, *J. Indian Chem. Soc.* **26**, 251 (1949), *Chem. Abs.* **44**, 2473 (1949)
- ⁵ K. v. Auwers und W. Susemihl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 1072 (1930)
- ⁶ K. W. F. Kohlrausch und A. Pongratz, *Ibid.* **67**, 976 (1934)
- ⁷ S. A. Glickman und A. C. Cope, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 1017 (1945)
- ⁸ A. Seher, *Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.* **284**, 371 (1951)
- ⁹ B. Witkop, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 2873 (1956)
- ¹⁰ F. Korte und K. Trautner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **95**, 295 (1962)
- ¹¹ G. O. Dudek, *J. Org. Chemistry*, **30**, 548 (1965)
- ¹² P. Vay, C.R. hebdom. Séances Acad. Sci. **264** (C), 1617 (1967)
- ¹³ A. G. Sánchez, M. T. Aldave und U. Scheidegger, *J. Chem. Soc. (C)* 2570 (1968)
- ¹⁴ L. J. Bellamy, *Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution*, 2. Aufl., S. 33, 143 und 208. Dr. D. Steinkopf Verlag, Darmstadt, 1966.
- ¹⁵ A. Risaliti und P. Bruni, *Ann. Chimica* **53**, 595 (1963)
- ¹⁶ G. O. Dudek und G. P. Volpp, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2697 (1963)
- ¹⁷ R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **99**, 2526 (1966); K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **99**, 2546 (1966)
- ¹⁸ Der Firma Süd-Chemie A. G. München sei für die Überlassung des Katalysators **K 10** gedankt.
- ¹⁹ G. A. Reynolds und C. R. Hauser, *Org. Syntheses* **29**, 42 (1949)

¹⁹ S. Coffey, J. K. Thomson und F. J. Wilson, *J. Chem. Soc.* 856 (1936)

²⁰ A. N. Grinev, J. A. Zaitsev, V. I. Shedov und A. P. Terent'ev. *Zh. Obshchei Khim.* **28**, 447 (1958), *Chem. Abs.* **52**, 14585 (1958).