

Reinhard Richter*) und Wolf-Peter Trautwein

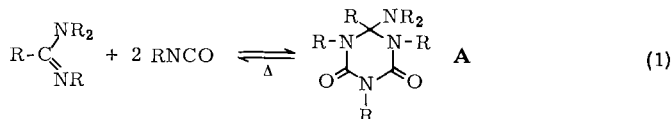
Additionen von Isocyanaten an *N*-substituierte Amidine bei erhöhter Temperatur

Aus dem Mellon Institut der Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, Pa., USA

(Eingegangen am 16. August 1968)

Das cyclische Amidin **1** mit semicyclischer Doppelbindung reagiert mit Methylisocyanat intermediär zum 1.4-Dipol **8**, der im zweiten Reaktionsschritt mit Arylisocyanaten als Dipolarophil zu substituierten Hexahydro-*s*-triazinen cyclisiert. Bei der Umsetzung des cyclischen Amidins **10** mit endocyclischer Doppelbindung mit Arylisocyanaten entstehen bei hohen Temperaturen 2-Dimethylamino-3-arylcarbamoyl- Δ^1 -pyrrolone. Die Reaktionen werden durch eine vorausgehende Umlagerung des Amidins zum Ketenaminal erklärt.

Reaktionen zwischen aromatischen Isocyanaten und *N*-substituierten Amidinen bei Raum- oder nur leicht erhöhter Temperatur (70°) führen zu cyclischen 2:1-Addukten des Typs **A** mit Hexahydro-*s*-triazin-Struktur^{1, 2)}. Die Addukte sind thermisch instabil und zerfallen bereits am Schmelzpunkt in Umkehrung der Bildungsgleichung in die Ausgangsverbindungen.



Diese Arbeit befaßt sich mit Umsetzungen zwischen Arylisocyanaten und *N*-substituierten Amidinen bei hohen Temperaturen, wobei die Reaktionen nicht mehr nach Gleichung (1) ablaufen und neue Produkte gebildet werden.

2-Methylimino-1-methyl-pyrrolidin (1)

2-Methylimino-1-methyl-pyrrolidin (**1**) und Phenylisocyanat (**2**) bilden bei Raumtemp. in einem Lösungsmittel das bereits beschriebene Cyloaddukt 4'.6'-Dioxo-1.1'-dimethyl-3'.5'-diphenyl-spiro[pyrrolidin-2.2'-perhydro-*s*-triazin] (**3**)¹⁾. Erhitzt man

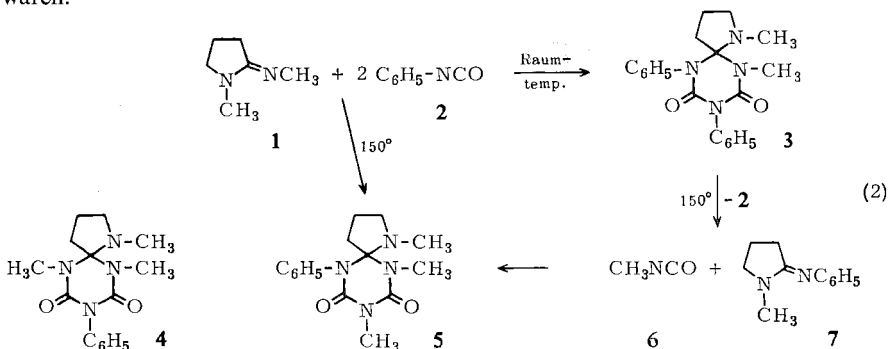
*) Neue Anschrift: Donald S. Gilmore Research Laboratories, The Upjohn Company, North Haven, Connecticut 06473, USA.

¹⁾ R. Richter, Chem. Ber. 101, 3002 (1968).

²⁾ Die Bildung cyclischer 2:1-Addukte aus Arylisocyanaten und *N,N*-Dialkyl-*N'*-arylformamidinen wurde auch von H. Ulrich, B. Tucker, F. A. Stuber und A. A. R. Sayigh, The Upjohn Company, North Haven, Conn., sowie E. Dyer, T. E. Majewski und J. D. Travis, University of Delaware, Newark, beobachtet. Wir danken für die Mitteilung der Ergebnisse.

jedoch eine Mischung von **1** und **2** über den Zersetzungspunkt von **3** auf 150° , so läßt sich nach 10 Min. ein neues Hexahydro-*s*-triazin-Derivat (**5**) isolieren, das sich formal aus je einem Mol **1**, **2** und Methylisocyanat (**6**) zusammensetzt.

Das IR-Spektrum (in KBr) von **5** zeigt in Analogie zu allen anderen nach Gleichung (1) dargestellten Verbindungen ähnlichen Typs zwei charakteristische Doppelbindungsbanden bei 1695 und 1660/cm. Das NMR-Spektrum von **5** zeigt zwei Singulets für die nicht äquivalenten Methylgruppen am *s*-Triazinring (neben einem Signal für die *N*-Methylgruppe am Pyrrolidinring) und schließt damit die Bildung des gleichfalls denkbaren Cycloaddukts **4** aus, in dem die beiden *N*-Methylgruppen äquivalent wären.



Die Entstehung von **5** aus **1** und **2** bei 150° läßt sich durch eine Disproportionierung des intermediär gebildeten Cycloaddukts **3** erklären, das bei der Zersetzung neben den Ausgangsverbindungen Methylisocyanat (**6**), Phenylisocyanat (**2**) und das Amidin **7** bildet. In Übereinstimmung mit diesem Mechanismus liefert auch die Pyrolyse von reinem **3** bei 150° dasselbe Cycloaddukt **5**.

Ähnliche Fälle der Disproportionierung von Isocyanat und Carbodiimid enthaltenen Cycloaddukten sind beschrieben und werden präparativ genutzt³⁾.

Das Cycloaddukt **5** kann aus den bei der Zersetzung von **3** entstandenen Bruchstücken auf zweierlei Weise gebildet werden:

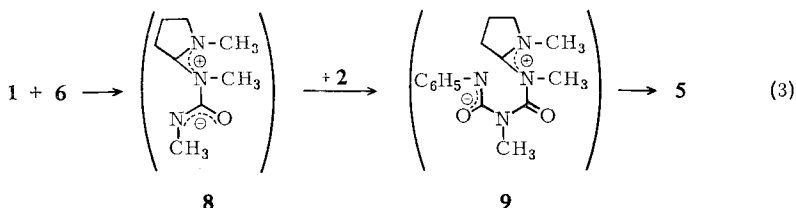
a) Aus dem Amidin **7** und zwei Mol Methylisocyanat (**6**) in einer der Gleichung (1) entsprechenden Cycloaddition und

b) aus dem Amidin **1** und den Isocyanaten **6** und **2** in einer Dreikomponenten-Reaktion.

Welchem Weg bei der Bildung von **5** bei 150° der Vorzug zu geben ist, kann nicht entschieden werden. Durch unabhängige Versuche mit den reinen Komponenten ließ sich das Cycloaddukt **5** auf beiden Wegen synthetisieren: Das Amidin **7** liefert bei Raumtemp. (ohne Lösungsmittel) mit Methylisocyanat **6** in nahezu quantitativer Ausbeute. **5** entsteht ebenfalls, wenn **1** bei Raumtemp. in Äther mit Methylisocyanat und Phenylisocyanat in der genannten Reihenfolge umgesetzt wird (70%). In diesem Falle wird mit einem Überschuß an Amidin **1** gearbeitet, da bereits äquivalente Mengen der Isocyanate leicht zur Bildung von Nebenprodukten führen.

³⁾ W. Neumann und P. Fischer, Angew. Chem. **74**, 801 (1962).

Die Dreikomponenten-Reaktion nach Gleichung (3) ist eine neue Variante der Cycloadditionsreaktion nach Gleichung (1); an Stelle eines können zwei verschiedene Isocyanate für den Ringschluß zum Hexahydro-*s*-triazin verwendet werden. Im ersten Schritt der Reaktion erfolgt Anlagerung eines Moleküls **6** an die CN-Doppelbindung in **1**, wobei der 1.4-Dipol **8** gebildet wird.



8 scheint eine gewisse Stabilität zu besitzen und kann mit Phenylisocyanat (**2**), wahrscheinlich über die dipolare Zwischenstufe **9**, zu **5** reagieren. Durch Abwandlung der Reaktionsfolge (**1** + **2** + **6**) läßt sich das Cycloaddukt **4** nicht darstellen; es entsteht, auch mit einem Überschuß an Amidin **1**, lediglich **3**.

An Stelle von **2** können im zweiten Reaktionsschritt auch andere Isocyanate verwendet werden: Mit *p*-Chlor-phenylisocyanat (**11**) und **8** wird das entsprechende 1:1:1-Cycloaddukt (**5**, *p*-Cl-C₆H₄ statt C₆H₅) gebildet.

Auch *N*-substituierte Guanidine lassen sich an Stelle der Amidine in der Dreikomponenten-Reaktion verwenden⁴⁾. *Huisgen* und Mitarbb.⁵⁾ berichteten kürzlich über ähnliche Dreikomponenten-Reaktionen des Isochinolins mit Acetylen-dicarbon-säureester und verschiedenen Dipolarophilen (u. a. Phenylisocyanat).

2-Dimethylamino- Δ^1 -pyrrolin (**10**)

10 bildet analog **1** mit Arylisocyanaten in Lösungsmitteln bei Raumtemp. Hexahydro-*s*-triazine des Typs A (Gleichung (1)¹⁾).

Erhitzt man jedoch überschüssiges **10** mit Phenylisocyanat (**2**) kurze Zeit auf 200 bis 210°, so entsteht dabei eine farblose Verbindung der molaren Zusammensetzung 1:1. Unter ähnlichen Bedingungen werden aus **10** und *p*-Chlor-phenyl- (**11**) sowie *m*-Chlor-phenylisocyanat (**12**) die entsprechenden 1:1-Addukte gebildet.

Wahrscheinlich liegen in den Addukten die 2-Dimethylamino-3-arylcabamoyl- Δ^1 -pyrrolin **13**, **14** und **15** vor.

Wenn auch von vornherein das Auftreten von NH-Banden und das Fehlen einer für 1.3-Diazetidione charakteristischen C=O-Bande in den IR-Spektren das Vorliegen von 1.2-Cycloaddukten ausschlossen, so war doch der Sitz der CONHAr-Gruppen nicht eindeutig. Wie Untersuchungen von *Love* und *Moore*⁶⁾ sowie *Chupp* und *Weiss*⁷⁾ bei Umsetzungen von Arylisocyanaten mit 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin und Cyclohexanoniminen ergaben, kann die Addition eines Moleküls Isocyanat an verschiedenen Stellen

4) *R. Richter*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 5037.

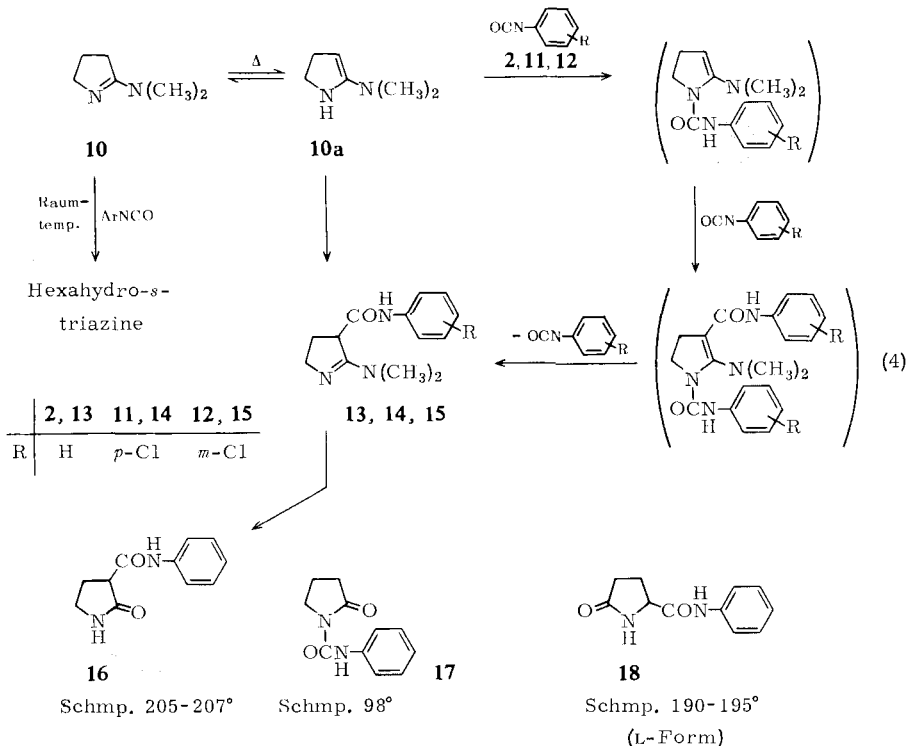
5) *R. Huisgen, M. Morikawa, K. Herbig* und *E. Brunn*, *Chem. Ber.* **100**, 1094 (1967).

6) *S. J. Love* und *J. A. Moore*, *J. org. Chemistry* **33**, 2361 (1968).

7) *J. P. Chupp* und *E. R. Weiss*, *J. org. Chemistry* **33**, 2357 (1968).

dieser Verbindungen erfolgen. Die NMR-Spektren der Addukte gaben keine Strukturhinweise; die Kompliziertheit der Spektren deutet auf das Vorliegen verschiedener tautomerer Formen hin.

Bei der Hydrolyse von **13** in Natriumhydrogencarbonat-Lösung entsteht unter Abspaltung der Dimethylaminogruppe das 3-Phenylcarbamoyl-pyrrolidon-(2) (**16**).



Im IR-Vergleich mit den bekannten α -Pyrrolidon-carbaniliden war **16** deutlich verschieden von **17**⁸⁾ und **18**⁹⁾. Eine 4-Stellung der CONHAr-Gruppe ist unwahrscheinlich, da kein einfacher Reaktionsmechanismus für die Bildung derartiger Verbindungen zu formulieren ist.

Dagegen läßt sich die Entstehung der 1:1-Verbindungen zwanglos durch eine H-Wanderung und Verschiebung der Doppelbindung in **10** bei erhöhter Temperatur erklären. **10** geht dabei in das Ketenaminal **10a** über, welches in einer Substitutionsreaktion mit den Isocyanaten reagiert¹⁰⁾.

Nach Love und Moore⁶⁾, die die Umsetzung von 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin mit Phenylisocyanat bei verschiedenen Temperaturen studierten, kann die Bildung der 3-Carba-

8) W. Reppel und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **596**, 212 (1955).

9) W. H. Gray, J. chem. Soc. [London] **131**, 1264 (1928).

10) Von Ketenaminalen ist durch Untersuchungen von F. Effenberger, R. Gleiter und G. Kiefer, Chem. Ber. **99**, 3892 (1966), bekannt, daß sie leicht mit Isocyanaten Substitutionsreaktionen eingehen.

lide **13**, **14** und **15** auch über ein Bis-isocyanat-Addukt als thermisch instabile Zwischenstufe erfolgen. Allerdings wird von den Autoren keine vorhergehende H-Wanderung angenommen.

Ähnliche Reaktionen von Isocyanaten mit tautomeriefähigen, CN-Doppelbindungen enthaltenden Verbindungen wurden bereits früher beobachtet: So erhielten *Moszew* und *Inasinski*¹¹⁾ bei der Umsetzung von Acetophenon-anil mit Phenylisocyanat ein nicht-cyclisches 1:2-Addukt, das Anil des Benzoylmalonsäure-dianilids. Nach *Schoen* und *Bogdanowicz-Szwed*¹²⁾ entsteht aus α -Indanon-anil und Phenylisocyanat bei 130–135° das 1-Anilino-2-phenylcarbamoyl-inden. Die Bildung beider Produkte läßt sich gut mit einer Tautomerie im Acetophenon- und α -Indanon-anil erklären.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch Public Health Service Research Grant CA 07272-04 des *National Cancer Institute*, Bethesda, Maryland, USA.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, die NMR-Spektren mit dem Varian A-60 mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1) 4',6'-Dioxo-1.1'.5'-trimethyl-3'-phenyl-spiro[pyrrolidin-2.2'-perhydro-s-triazin] (5)

a) Aus 2-Methylimino-1-methyl-pyrrolidin (**1**) und Phenylisocyanat (**2**) bei 150°: 2.24 g **1** werden auf 150° vorgeheizt und dazu auf einmal 2.40 g **2** gegeben, wobei heftige Reaktion eintritt. Nach 20 Min. wird gekühlt, wobei sich aus dem entstandenen sirupösen Öl farblose Kristalle abzuscheiden beginnen. Die Kristallabscheidung wird durch Ätherzugabe vervollständigt; nach kurzem Stehenlassen wird filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. 1.025 g **5** (35%, ber. unter Berücksichtigung von Gleichung (2)), Schmp. 155–157°; aus Aceton/Äther Schmp. 165–167°, derbe farblose Kristalle.

$C_{15}H_{20}N_4O_2$ (288.3) Ber. C 62.48 H 6.99 N 19.43

Gef. C 62.62 H 6.92 N 19.47

Mol.-Gew. 289 (dampfdruckosometr. in $CHCl_3$)

IR (KBr): C=O-Banden bei 1695 und 1660/cm.

NMR ($CDCl_3$): Singulets bei $\tau = 7.56$ ($N-CH_3$, Pyrrolidin), 7.11 ($N-CH_3$, Triazin, benachbart zu einem C=O) und 6.75 ($N-CH_3$, Triazin, benachbart zu zwei C=O-Gruppen).

b) Aus **3** durch Zersetzung bei 150°: 1.40 g **3** werden in einem vorgeheizten Ölbad 15 Min. bei 150° gehalten. Die entstandene gelbliche Schmelze wird nach dem Abkühlen mit Äther behandelt, wobei beim Anreiben leicht gefärbte Kristalle abgeschieden werden. Nach etwa einstdg. Stehenlassen wird filtriert und mit Äther gewaschen; Ausb. 0.230 g **5**. Nach einmaligem Umkristallisieren Schmp. 165–167°.

c) Aus **1**, Methylisocyanat (**6**) und **2**: Zu einer Lösung von 1.12 g **1** in 10 ccm Äther gibt man 0.57 g **6**, wobei keine merkliche Reaktion eintritt. Nach etwa 2 Min. werden 0.60 g **2** zugegeben, wobei es zum Aufsieden kommt. Bereits nach wenigen Min. scheiden sich Kristalle ab. Nach 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird 15 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt; nach Filtrieren, Waschen mit Äther und Trocknen 1.00 g (70%, bez. auf eingesetztes **2**) **5**, Schmp. 162–165°.

11) *J. Moszew* und *A. Inasinski*, *Roczniki Chem.* **34**, 1173 (1960), *C. A.* **55**, 15383 (1961).

12) *J. Schoen* und *K. Bogdanowicz-Szwed*, *Roczniki Chem.* **38**, 425 (1964), *C. A.* **61**, 1827 (1964).

d) Aus 2-Phenylimino-1-methyl-pyrrolidin (7) und 6: Eine Mischung aus 1.76 g 7 und 2.0 g 6 wird ohne Lösungsmittel 15 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. aufbewahrt. Bereits nach 1 Stde. beginnt die Mischung dickflüssig zu werden bis schließlich der gesamte Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Zur Entfernung von überschüss. 6 wird der Kristallkuchen zerkleinert, mit Äther behandelt und beim Filtrieren mit Äther gewaschen, wobei 2.866 g (99%) 5, Schmp. 160–165°, aus Aceton/Äther 165–167°, erhalten werden, die wie die Präparate nach b) und c) im IR-Spektrum und Misch-Schmp. mit nach a) dargestelltem Material übereinstimmen.

2) 4'.6'-Dioxo-1.1'.5'-trimethyl-3'-[p-chlor-phenyl]-spiro[pyrrolidin-2.2'-perhydro-s-triazin] (5, p-Cl-C₆H₄ statt C₆H₅): Wie unter 1 c) gibt man zu einer Lösung von 1.12 g 1 in 4 ccm Äther und 6 ccm Petroläther (30–60°) 0.57 g 6 und nach 2 Min. 0.76 g p-Chlor-phenylisocyanat (11). Die Mischung erwärmt sich bei Zugabe der letzten Komponente, und es beginnt sich gleichzeitig ein farbloses Öl abzuscheiden, welches beim Stehenlassen teilweise kristallin erstarrt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird 4 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt, anschließend filtriert und der farblose, kristalline Rückstand mit Äther gewaschen. Ausb. 0.21 g (13%), Schmp. 145–147°. Aus Essigester Schmp. 150–151°.

C₁₅H₁₉ClN₄O₂ (322.8) Ber. C 55.80 H 5.93 Cl 10.98 N 17.37

Gef. C 56.00 H 5.87 Cl 10.92 N 17.39

IR (KBr): C=O-Banden bei 1690 und 1650/cm.

3) Versuch zur Darstellung des Isomeren 4: Ausführung wie unter 1 c). Anstelle von Äther verwendet man Äther/Petroläther (4 + 6 ccm). 1.12 g 1, 0.60 g 2 und 0.30 g 6, in der genannten Reihenfolge umgesetzt, liefern 0.87 g (99%) 3, Schmp. 135–140° (Blättchen), aus Aceton/Petroläther 143–145°; im IR-Vergleich und Misch-Schmp. mit authent. Material¹⁾ übereinstimmend.

4) 2-Dimethylamino-3-arylcarbamoyl-Δ¹-pyrrolin 13, 14 und 15: Alle drei Verbindungen werden auf die gleiche Weise dargestellt, beschrieben wird die Darstellung von 13: Eine Mischung von 2.0 g 2-Dimethylamino-Δ¹-pyrrolin (10) und 1.5 g Phenylisocyanat (2) wird 1 Min. auf 205–210° geheizt, wobei die Farbe der Mischung nach Gelbbraun übergeht. Nach dem Abkühlen wird das entstandene sirupöse Öl mit 10 ccm Äther verdünnt; beim Anreiben scheiden sich farblose Kristalle ab, die nach 1 stdg. Stehenlassen abfiltriert und mit Äther gewaschen werden. Ausb. 1.025 g (35%) 2-Dimethylamino-3-phenylcarbamoyl-Δ¹-pyrrolin (13), Schmp. 180–185°; aus Acetonitril Schmp. 185–187°.

C₁₃H₁₇N₃O (231.3) Ber. C 67.50 H 7.41 N 18.17 Gef. C 67.21 H 7.20 N 17.90

IR (KBr): C=O-Bande bei 1680/cm.

Analog werden aus 1.0 g 10 und 0.75 g p-Chlor-phenylisocyanat (11) 0.445 g (33%) 2-Dimethylamino-3-[p-chlor-phenylcarbamoyl]-Δ¹-pyrrolin (14), Schmp. 195°, aus Toluol farblose Nadeln, Schmp. 198°, erhalten.

C₁₃H₁₆ClN₃O (265.7) Ber. C 58.76 H 6.05 Cl 13.34 N 15.82

Gef. C 58.70 H 6.03 Cl 13.14 N 15.61

IR (KBr): C=O-Bande bei 1680/cm.

Analog werden aus 1.0 g 10 und 0.75 g m-Chlor-phenylisocyanat (12) 0.300 g (23%) 2-Dimethylamino-3-[m-chlor-phenylcarbamoyl]-Δ¹-pyrrolin (15), Schmp. 210°, aus Toluol farblose Nadeln, Schmp. 210–215°, erhalten.

C₁₃H₁₆ClN₃O (265.7) Ber. C 58.76 H 6.05 Cl 13.34 N 15.82

Gef. C 58.98 H 6.05 Cl 13.31 N 15.88

IR (KBr): C=O-Bande bei 1685/cm.

5) *Hydrolyse von 13 zu 3-Phenylcarbamoyl-pyrrolidon-(2) (16)*: 0.6 g **13**, suspendiert in 6 ccm gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung, werden 2.5 Stdn. bei 105° gehalten. Nach etwa 30 Min. verflüssigt sich das ungelöste **13**; beim Fortschreiten der Reaktion scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Nach Abbruch der Reaktion und Kühlen wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.365 g (69%) **16**, Schmp. 195–205°, aus Äthanol Schmp. 205–207°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.68 H 5.84 N 13.61

IR (KBr): Doppelbindungsbanden bei 1685 und 1640/cm (breit).

Die Doppelbindungsbanden (in KBr) des *2-Phenylcarbamoyl-pyrrolidons-(5) (18)*⁹⁾ liegen bei 1695 und 1665/cm und des *1-Phenylcarbamoyl-pyrrolidons-(2) (17)*⁸⁾ bei 1715 mit Seitenbande bei 1690/cm.

[383/68]