

Die Reaktion von 2-Alkyl-3-aminoacroleinen mit Phenylisocyanat und Phenyl- sowie Benzoylisothiocyanat

Carlo Skötsch, Günter Haffmanns und Eberhard Breitmaier*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Max-Planck-Str. 1, D-5300 Bonn

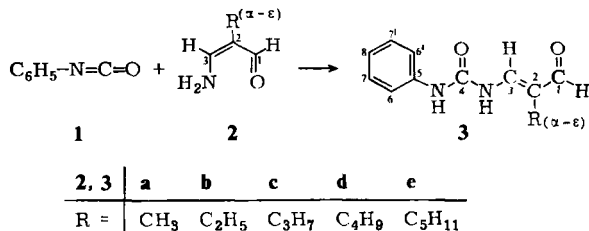
Eingegangen am 12. November 1976

2-Alkyl-3-aminoacroleine **2** werden an Phenylisocyanat (**1**) unter Bildung von *N*-(Phenylcarbonyl)-2-alkyl-3-aminoacroleinen [2-Alkyl-3-(3-phenylureido)acroleinen] **3** addiert. Mit Phenylisothiocyanat (**4**) entstehen dagegen nicht die Thioharnstoffe, sondern 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thione **6**, deren Konstitution hauptsächlich aufgrund der ¹³C-NMR-Spektren gesichert wird. Benzoylisothiocyanat (**8**) reagiert mit **2** unter Abspaltung der Benzoylgruppe als Benzoesäure zu den bereits beschriebenen 5-Alkyl-2-mercaptopyrimidinen **10**.

The Reaction of 2-Alkyl-3-aminoacroleins with Phenyl Isocyanate, Phenyl- and Benzoyl Isothiocyanate

2-Alkyl-3-aminoacroleins **2** add to phenyl isocyanate (**1**) to yield *N*-(phenylcarbonyl)-2-alkyl-3-aminoacroleins [2-alkyl-3-(3-phenylureido)acroleins] **3**. With phenyl isothiocyanate (**4**) the reaction does not lead to the analogous thioureas, but to 5-alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thiones **6**. Their constitution is mainly determined on the basis of their ¹³C n. m. r. spectra. Reaction of benzoyl isothiocyanate (**8**) with **2** results in elimination of the benzoyl group as benzoic acid and formation of the 5-alkyl-2-mercaptopyrimidines **10**, which have already been described in the literature.

Die Cyclokondensation von 2-Alkyl-3-aminoacroleinen¹⁾ mit Carbonylverbindungen zu 5-Alkylpyridinen²⁻⁴⁾ sowie mit Formamid zu 5-Alkylpyrimidinen⁵⁾ sind beschrieben. Als Ergänzung untersuchten wir die Reaktion der 2-Alkyl-3-aminoacroleine mit Phenylisocyanat und Phenyl- sowie Benzoylisothiocyanat im Hinblick auf die Synthese von 2-Hydroxy- und 2-Mercaptopyrimidin-Derivaten.



¹⁾ E. Breitmaier und S. Gassenmann, Chem. Ber. 104, 665 (1971).

²⁾ E. Breitmaier und E. Bayer, Angew. Chem. 8, 785 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 8, 765 (1969).

³⁾ E. Breitmaier und E. Bayer, Tetrahedron Lett. 1970, 329.

⁴⁾ E. Breitmaier, S. Gassenmann und E. Bayer, Tetrahedron 26, 5907 (1970).

⁵⁾ E. Breitmaier, Angew. Chem. 83, 287 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 268 (1971).

Mit Phenylisocyanat (1) reagieren die 3-Aminoacroleine 2 wie primäre Amine, d.h. es bilden sich in guten Ausbeuten Harnstoffderivate, die *N*-(Phenylcarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleine 3.

Sowohl in den ^1H - als auch in den ^{13}C -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte (Tab. 1) erkennt man die gegenüber den 2-Alkyl-3-aminoacroleinen nahezu unveränderte Aldehydfunktion (^1H : 9.0–9.25 ppm; ^{13}C : 191–192 ppm). Auch die ^{13}C -Verschiebungen von C-2, C-3 sowie der Alkylkohlenstoffe stimmen sehr gut mit den entsprechenden Resonanzen der 2-Alkyl-3-aminoacroleine überein (Tab. 1b)⁶⁾. Lediglich C-3 wird durch die Carbamoylierung um etwa 15 ppm nach höherem Feld verschoben, wobei die Signalzuordnung durch die Dublettaufspaltung in den ^1H -off-resonance-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren gesichert ist (Tab. 1b). Die Zuordnung der Phenylkohlenstoffe folgt aus der erhöhten Intensität der *o*- und *m*-Signale sowie den bekannten Substituenteneffekten einer Acyl-NH-Gruppierung auf die ^{13}C -Verschiebungen der Benzolring-Kohlenstoffatome⁷⁾.

Bei den Massenspektren sind außer den nicht sehr intensiven M^+ -Peaks sehr intensive Fragmente mit $m/e = 93$ (Anilinium-Ion) und 119 (Phenylisocyanat-Ion) erwähnenswert. Letztere entstehen durch McLafferty-Umlagerung.

Ein Ringschluß der *N*-(Phenylcarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleine (3) gelang weder unter basischen noch unter sauren Bedingungen.

Mit Phenylisothiocyanat (4) reagieren 2-Alkyl-3-aminoacroleine (2) zu 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thionen (6). Obwohl unsere Versuche, aus den Reaktionsansätzen die *N*-(Phenylthiocarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleine (5) zu isolieren, bisher scheiterten, schlagen wir vor, daß sich der Pyrimidinring über den Thioharnstoff 5 bzw. die tautomere Form 5a unter Abspaltung von Wasser schließt.

Als mögliches Reaktionsprodukt kommt auch das Thiazin-Derivat 7 in Betracht, das durch Wasserabspaltung aus dem Isothioharnstoff-Tautomeren 5b entstehen kann. Im IR-Spektrum ist aber keine Absorptionsbande zwischen 1600 und 1700 cm^{-1} zu beobachten, wie sie für eine exocyclische Iminogruppe in 7 typisch wäre⁸⁾. Weiterhin passen in den ^{13}C -NMR-Spektren die Signale bei 182–183 ppm sehr gut zur Thiocarbonylgruppe in 6, wie sie auch in Phenylthioharnstoff (182.5 ppm)⁹⁾ oder Allylthioharnstoff (184.4 ppm)¹⁰⁾ vorliegen. Im Phenylisothioharnstoff-Tautomeren ist der entsprechende Kohlenstoff erheblich mehr abgeschirmt (157.15 ppm)⁹⁾. Schließlich betragen die C-H-Kopplungskonstanten der Signale um 147 und 162 ppm 182.5 bzw. 189 Hz. Auch diese Werte passen gut zu C-4 und C-6 eines Pyrimidinringes¹¹⁾. Dabei ist C-6 wegen seines Enamino-Charakters dem Enaminokohlenstoff der 3-Aminoacroleine (159 bis 163 ppm) ähnlicher und erscheint bei tieferem Feld (162 ppm) als der Azomethinkohlenstoff C-4 (147 ppm). Die Multiplizitäten der Signale, die doppelte Intensität der Resonanzen um 130 und 126 ppm sowie die aus den Substituenteninkrementen auf die ^{13}C -Verschiebung des Benzols bekannte Tatsache, daß die *m*-Kohlenstoffe des Phenylrests fast immer benzolähnlicher sind, führt zu der in Tab. 2a getroffenen Zuordnung.

⁶⁾ E. Lorch, Diplomarbeit, Univ. Tübingen 1974.

⁷⁾ Vgl. z. B. E. Breitmaier und G. Bauer, Pharm. Unserer Zeit 5, 113 (1976).

⁸⁾ Vgl. z. B. J. Goedeler und J. Ulmen, Chem. Ber. 105, 1568 (1972).

⁹⁾ Eigene Messung.

¹⁰⁾ G. C. Levy und G. L. Nelson, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists, S. 133, Wiley-Interscience, New York 1972.

¹¹⁾ J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, S. 343, Academic Press, New York und London 1972.

Tab. 1*) ¹³C- und ¹H-chemische Verschiebungen der 3-Aminoacroleine 2 und ihrer N-(Phenylcarbamoyl)-Derivate 3
 a) ¹³C-Daten der 3-Aminoacroleine als Vergleichsverbindungen (¹H-Daten: Lit. ¹⁾), Lösungsmittel: CD₃OD

2-Alkyl-3-amino- acrolein (2)	Alkylgruppe										
	C-1	C-2	C-3	C-α	C-β	C-γ	C-δ	C-ε			
R = H	191.75 (d, 165.0)	102.6 (d, 160.0)	163.55 (d, 165.0)								
R = CH ₃	190.5 (d, 165.9)	110.9 (s)	159.25 (d, 165.9)	6.05 (q, 128.1)							
R = C ₂ H ₅	190.55 (d, 161.0)	117.8 (s)	159.55 (d, 163.5)	15.0 (t, 125.0)	12.75 (q, 126.8)						
R = C ₃ H ₇	190.85 (d, 165.9)	116.2 (s)	159.9 (d, 162.8)	23.8 (t, 125.0)	21.75 (t, 127.5)	14.15 (q, 127.5)					
R = i-C ₃ H ₇	191.3 (d, 163.5)	120.6 (s)	159.45 (d, 163.5)	24.05 (d, 125.5)	20.05 (q, 126.8)						
R = C ₄ H ₉	190.65 (d, 163.5)	116.3 (s)	159.9 (d, 163.5)	30.85 (t, 126.0)	23.3 (t, 129.3)	21.7 (t, 125.0)	14.35 (q, 125.0)				
R = C ₅ H ₁₁	190.75 (d, 163.5)	116.4 (s)	159.9 (d, 163.5)	32.6 (t, 125.0)	28.35 (t, 124.0)	21.9 (t, 124.0)	23.4 (t, 125.0)	14.35 (q, 124.5)			

b) ^{13}C -Verschiebungen der *N*-(Phenylcarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleine 3. Lösungsmittel: Hexadeuteriodimethylsulfoxid

Verb.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C- α	C- β	C- γ	C- δ	C- ϵ
3a	192.08 (d)	116.92 (s)	145.51 (d)	151.28 (s)	139.75 (s)	119.29 (d)	129.67 (d)	123.6 (d)	7.94 (q)				
b	191.47 (d)	122.69 (s)	144.48 (d)	150.86 (s)	138.78 (s)	118.86 (d)	129.25 (d)	123.17 (d)	15.47 (t)	12.74 (q)			
c	191.59 (d)	121.05 (s)	145.09 (d)	150.86 (s)	138.84 (s)	118.87 (d)	129.19 (d)	123.12 (d)	24.22 (t)	21.00 (t)	13.96 (q)		
d	191.6 (d)	121.24 (s)	144.85 (d)	150.74 (s)	138.72 (s)	118.75 (d)	129.13 (d)	123.12 (d)	29.92 (t)	22.34 (t)	21.97 (t)	13.96 (q)	
e	191.66 (d)	121.29 (s)	144.85 (d)	150.80 (s)	138.72 (s)	118.80 (d)	129.19 (d)	123.12 (d)	31.44 (t)	27.44 (t)	22.27 (t)	22.27 (t)	14.02 (q)

c) ^1H -NMR-Daten der *N*-(Phenylcarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleine 3. Lösungsmittel: Hexadeuteriodimethylsulfoxid

	CHO + NH	Phenyl + Vinyl	α -H	β -H	Alkylteil		ϵ -H
					γ -H	δ -H	
3a	9.25, 9.1 und 9.03	6.8 – 7.75 (m)	1.65 (s)				
b	9.1 – 9.3	6.9 – 7.7 (m)	2.1 (q)	0.98 (t)			
c	9.0 – 9.15	6.85 – 7.65 (m)	2.13 (t)	1.32 (m)	0.85 (t)		
d	9.1 – 9.3	6.98 – 7.75 (m)	2.25 (m)		1.37 (m)	0.95 (m)	
e	9.15 – 9.27	6.95 – 7.71 (m)	2.1 (m)		1.3 (m)		0.88 (m)

*) Alle Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm gegen Tetramethylsilan als internen Standard angegeben. Die Buchstaben in Klammern symbolisieren die Signalmultiplizitäten; die Zahlenwerte sind C-H- bzw. H-H-Kopplungskonstanten. Sind keine Kopplungskonstanten angegeben, so beziehen sich die Signalmultiplizitäten auf die ^1H -off-resonance-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren. Die Bezifferung der C-Atome wurde in den Reaktionsgleichungen angegeben.

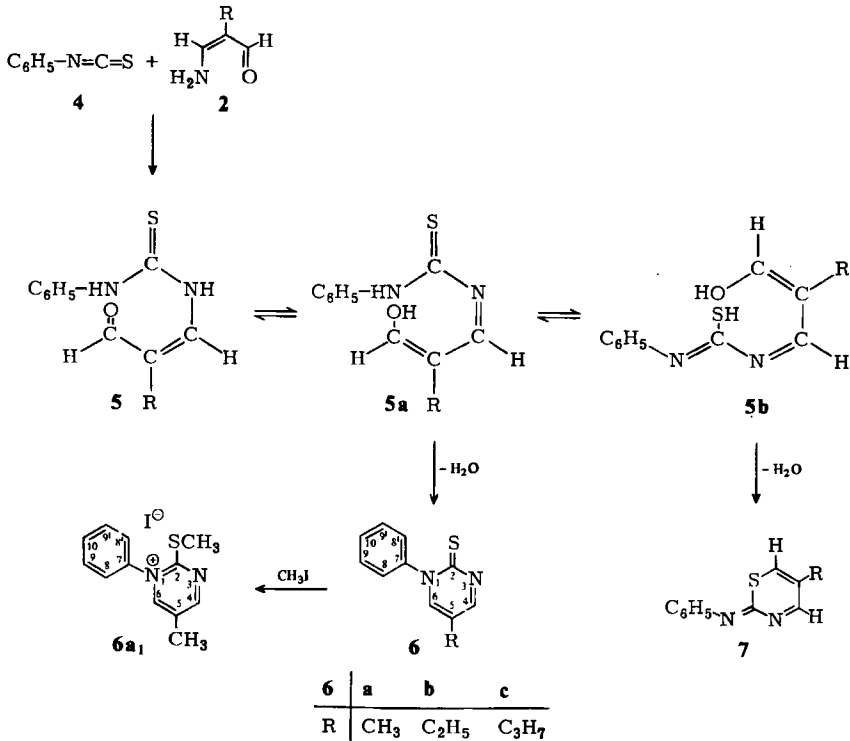
Tab. 2^{a)}. ¹³C- und ¹H-chemische Verschiebungen der 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1H)-thione 6, Lösungsmittel: Deuteriochloroform
a) ¹³C-Verschiebungen

Verb.	Pyrimidin-2(1H)-thion				Phenylring			C-10	C- α	C- β	Alkylgruppe C- γ	S-CH ₃
	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9					
6a	182.92 (s)	147.33 (d)	118.75 (s)	162.69 (d)	144.54 (s)	126.62 (d)	130.26 (d)	129.82 (d)	14.03 (q)			
b	182.7 (s)	146.45 (d, 182.5)	124.65 (s)	161.9 (d, 189.0)	144.35 (s)	126.4 (d, 162.6)	129.95 (d, 162.6)	129.55 (d, 162.5)	21.65 (t, 127.5)	13.5 (q, 127.3)		
c	182.99 (s)	146.94 (d)	123.18 (s)	162.12 (d)	144.49 (s)	126.55 (d)	130.08 (d)	129.61 (d)	30.46 (t)	22.73 (t)	12.86 (q)	
a₁	169.60 (s)	154.70 (d)	134.00 (s)	167.26 (d)	140.60 (s)	132.17 (d)	127.76 (d)	130.78 (d)	15.03 (q)			16.29 (q)

b) ¹H-Verschiebungen

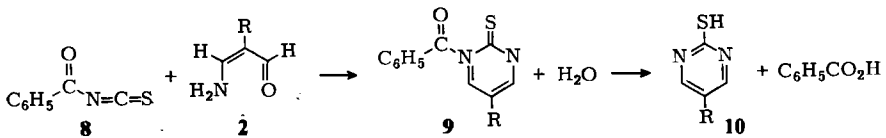
Verb.	4-H	6-H	Phenyl	CH ₃	Alkylteil			S-CH ₃
					C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	
6a	8.45 (d, 3)	7.3-7.7 (m)		2.15 (s)				
b	8.45 (d, 3)	7.58 (d, 3)	7.2-7.5 (m)		2.5 (q, 7.5)	1.2 (t, 7.5)		
c	8.45 (d, 3)	7.58 (d, 3)	7.2-7.5 (m)				2.45 (t, 7.5)	1.6 (m, 7.5)
a₁		9.15 (m)	7.55-7.98 (m)	2.1 (s)				2.15 (s)

^{a)} Erläuterungen: siehe Tab. 1, Fußnote.



Eine chemische Bestätigung der 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thion-Konstitution liefert die Umsetzung des 5-Methyl-Derivates **6a** mit Methyljodid zu 5-Methyl-2-methylthio-1-phenylpyrimidinium-jodid (**6a₁**). Für dieses Derivat mißt man SCH₃-Verschiebungen von 2.15 ppm (¹H) bzw. 16.3 ppm (¹³C) (Tab. 2a, b).

Die Reaktion von Benzoylisothiocyanat (**8**) mit 2-Alkyl-3-aminoacroleinen **2** führt nicht wie erwartet zu den 5-Alkyl-1-benzoylpyrimidin-2(1*H*)-thionen (**9**). Vielmehr isoliert man 5-Alkyl-2-mercaptopyrimidine **10**. Offensichtlich wird die Benzoylgruppe durch das beim Ringschluß entstehende Wasser zu Benzoesäure abhydrolysiert, die sich im Eindampfrückstand der abfiltrierten Reaktionslösung durch den Hydroxamsäure-Eisen(III)-chlorid-Test qualitativ nachweisen läßt.



10	a	b
R	CH ₃	C ₂ H ₅

Im Gegensatz zu den bisher nicht bekannten *N*-(Phenylcarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleinen **3** und den 5-Alkyl-1-phenyl-pyrimidin-2(1*H*)-thionen **6** wurden die 5-Alkyl-2-mercaptopyrimidine **10** bereits von Rylski et al.¹²⁾ beschrieben.

Experimenteller Teil

Die Ausbeuten beziehen sich auf die umkristallisierten, zur Elementaranalyse verwendeten Produkte. Die Schmelzpunkte wurden in einer Kapillare mit einem Büchi SMP-20-Schmelzpunktsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die C,H,N,S-Werte wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn bestimmt.

Massenspektren: MS 9 und MS 30 der Firma A.E.I. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 Spectrometer; Bruker WP 80 Multikern-NMR-Spektrometer. — ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 60 und WP 80 Multikern-NMR-Spektrometer.

Die Carbamoylderivate und die Mercaptopyrimidine wurden in [D₆]DMSO, die Thiopyrimidine in CDCl₃ gegen TMS als internen Standard gemessen. Als Proben wurden die annähernd gesättigten Lösungen verwendet. Die Meßtemperatur betrug 30°C.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

N-(Phenylcarbamoyl)-2-alkyl-3-aminoacroleine (**3**): 2 g 2-Alkyl-3-aminoacrolein (**2**) wurden in 15–20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Nach Zutropfen einer äquimolaren Menge Phenylisocyanat wurde die Mischung unter Rühren $\frac{1}{2}$ h zum Sieden erhitzt, wobei **3a** und **3b** bereits während der Reaktion, **3c–e** nach dem Abkühlen auskristallisierten. Die Produkte wurden abgesaugt und bildeten nach Umkristallisieren aus Ethanol farblose Kristalle.

5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thione (**6**): 2 g 2-Alkyl-3-aminoacrolein in 15–20 ml trockenem Acetonitril oder Dioxan wurden mit einer äquimolaren Menge Phenylisothiocyanat 5 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. **6a** fällt bereits während der Reaktion aus. Im Falle von **6b** und **6c** wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen, das zurückbleibende Öl beginnt nach längerer Zeit durchzukristallisieren. Kristallisation kann auch erreicht werden, wenn das zunächst erhaltene Öl mit wenig Ether versetzt und kurz zum Sieden erhitzt wird. Die anfallenden Feststoffe werden aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Die Substanzen fallen als orange-gelbe Nadelchen an. Ein Zusatz katalytischer Mengen Octahydropyrido[1,2-*a*]azepin erhöht die Ausbeute.

Methylierung von **6a** mit Methyljodid: 1 g **6a** in 30 ml Nitromethan wurde mit 0.31 ml Methyljodid $\frac{1}{2}$ h zum Sieden erhitzt. Das Nitromethan wurde im Rotationsverdampfer abgezogen und der zurückbleibende Feststoff aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 195°C.

5-Alkyl-2-mercaptopyrimidine **10**: 2 g 2-Alkyl-3-aminoacrolein in trockenem Acetonitril wurden mit einer äquimolaren Menge Benzoylisothiocyanat versetzt. Dann wurde 3 h unter Rühren rückflußerhitzt. Das Lösungsmittel wurde eingeengt, die ausfallenden Feststoffe abfiltriert und aus viel Wasser umkristallisiert. Zur Analyse wurde bei 150°C/13 Torr sublimiert.

Die Ausbeuten, Schmelzpunkte, *m/e*-Werte und Elementaranalysen-Werte sind für alle Verbindungen in Tab. 3 angegeben.

¹²⁾ L. Rylski, F. Sorm und Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **24**, 1667 (1959).

Tab. 3. Ausbeuten, Schmelzpunkte, M^+ -Werte und Elementaranalysen der dargestellten Verbindungen 3, 6 und 10

Produkt	% Ausb.	Schmp. °C	M^+ -Peak im Massenspektrum m/e	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse C H N S
2-Methyl-3-(3-phenylureido)acrolein (3a)	75	184	204 (27,9%)	$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,23)	Ber. 64,69 5,92 13,72 Gef. 64,23 5,86 13,59
2-Ethyl-3-(3-phenylureido)acrolein (3b)	63	162	218 (13,5%)	$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,26)	Ber. 66,34 6,49 12,89 Gef. 65,96 6,52 12,77
3-(3-Phenylureido)-2-n-propyl-3-amino- acrolein (3c)	73	166	232 (12,8%)	$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,28)	Ber. 67,22 6,94 12,06 Gef. 66,37 6,83 11,91
2-n-Butyl-3-(3-phenylureido)acrolein (3d)	67	174	246 (9,4%)	$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,31)	Ber. 68,27 7,37 11,37 Gef. 68,24 7,38 11,32
2-n-Pentyl-3-(3-phenylureido)acrolein (3e)	70	140 – 142	260 (32%)	$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,34)	Ber. 69,20 7,74 10,76 Gef. 69,57 7,83 10,74
5-Methyl-1-phenylpyrimidin-2(1H)- thion (6a)	51	221	202 (100%)	$C_{11}H_{10}N_2S$ (202,28)	Ber. 65,32 4,98 13,84 15,85 Gef. 65,22 4,93 13,75 15,80
5-Ethyl-1-phenylpyrimidin-2(1H)- thion (6b)	34	183	216 (59%)	$C_{12}H_{12}N_2S$ (216,31)	Ber. 66,63 5,59 14,82 Gef. 66,44 5,53 12,81 14,76
1-Phenyl-5-n-propylpyrimidin-2(1H)- thion (6c)	30	158	230 (63%)	$C_{13}H_{14}N_2S$ (230,33)	Ber. 67,79 6,13 12,16 13,92 Gef. 67,53 6,23 12,08 14,07
5-Methyl-2-methylthio-1-phenyl- pyrimidiniodid (6a ₁)	ca. 100	195	$M^+ - CH_3I$ 202 (45%)	$C_{12}H_{13}IN_2S$ (344,21)	Ber. 41,87 3,87 8,14 9,32 Gef. 41,65 3,83 8,13 — *)
2-Mercapto-5-methylpyrimidin (10a)	47	235 (235 ¹²⁾)	126 (100%)	$C_5H_6N_2S$ (126,18)	Ber. 47,59 4,79 22,20 25,42 Gef. 47,31 4,76 22,35 24,99
5-Ethyl-2-mercaptopyrimidin (10b)	43	212 (212 ¹²⁾)	140 (100%)	$C_6H_8N_2S$ (140,21)	Ber. 51,40 5,75 19,98 22,87 Gef. 51,10 5,73 20,18 22,79

*) Die S-Bestimmung war wegen des Iodgehaltes nicht möglich.

[480/76]