

Die Reaktion von β -Aminovinylcarbonylverbindungen mit Diphenylcarbodiimid

Carlo Skötsch und Eberhard Breitmaier*

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

Eingegangen am 21. September 1977

3-Amino-2-alkylpropenale **1** cyclisieren mit Diphenylcarbodiimid (**2**) zu 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-phenyliminen **4**. Mit Dicyclohexylcarbodiimid wird keine entsprechende Reaktion beobachtet. 4-Amino-3-penten-2-on (**5**) reagiert mit Diphenylcarbodiimid (**2**) wie eine CH-acide Verbindung, d. h. unter Addition zu 4-Amino-3-(*N,N'*-diphenylamidino)-3-penten-2-on (**7**). Die entsprechende Addition zu **8** wird auch für β -Aminocrotonsäure-ethylester (**6**) beobachtet. Die Konstitution der Verbindungen **4**, **7** und **8** stimmt mit den IR-, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren überein.

The Reaction of β -Aminovinylcarbonyl Compounds with Diphenylcarbodiimide

The cyclization of 3-amino-2-alkylpropenals **1** with diphenylcarbodiimide (**2**) yields 5-alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-phenylimines **4**. No corresponding reaction is observed with dicyclohexylcarbodiimide. 4-Amino-3-penten-2-one (**5**) reacts with diphenylcarbodiimide (**2**) as a CH acidic compound, i. e. involving addition to 4-amino-3-(*N,N'*-diphenylamidino)-3-penten-2-one (**7**). The corresponding addition to ethyl β -aminocrotonate (**6**) is observed to give **8**. The constitution of the products **4**, **7**, and **8** is in accordance with the IR-, ^1H - and ^{13}C NMR spectra.

Vor kurzem beschrieben wir die Reaktion von 2-Alkyl-3-aminoacroleinen mit Phenylisothiocyanat zu 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thionen¹⁾. Dieser Befund veranlaßte uns, Reaktionen mit Carbodiimiden als weiteren Heterocumulenen zu untersuchen. — Carbodiimide werden an Amine unter Bildung von Guanidinen^{2–5)} addiert; stehen geeignete reaktive Gruppen in günstiger Position zur Aminogruppe, so bilden sich Heterocyclus. Als Beispiele sind u. a. die Ringschlüsse mit Ethanolamin zu substituierten 2-Amino-2-oxazolinonen⁶⁾ und von Anthranilsäure zu 1,3-Chinazolin-2,4-dionen⁷⁾ bekannt.

Das als besonders reaktiv geltende Diphenylcarbodiimid reagierte mit den Enaminaldehyden **1** weder in Acetonitril, noch in 1,4-Dioxan¹⁾ noch unter Cu(I)-chlorid-Katalyse⁸⁾. Dagegen führte einfaches Erhitzen der Komponenten **1** und **2** auf 120°C in Rein-

¹⁾ C. Skötsch, G. Haffmanns und E. Breitmaier, Chem. Ber. **110**, 2872 (1977).

²⁾ W. Weith, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **7**, 1303 (1874).

³⁾ J. Mac-Holdt-Erdniss, Chem. Ber. **91**, 1992 (1958).

⁴⁾ W. Marckwald und P. Wolff, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **25**, 3116 (1892).

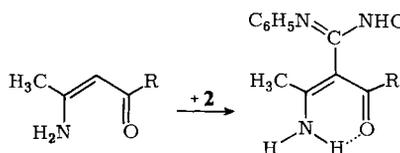
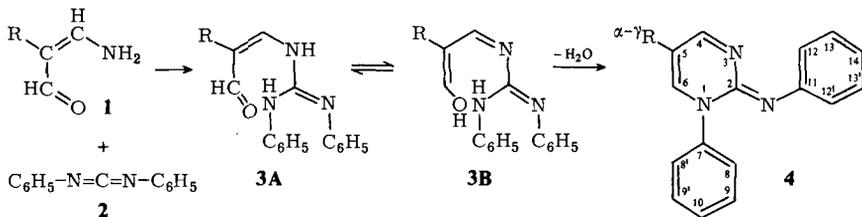
⁵⁾ F. Kurzer und P. M. Sanderson, J. Chem. Soc. **1960**, 3240.

⁶⁾ B. Adcock, A. Lawson und D. H. Miles, J. Chem. Soc. **1961**, 5120.

⁷⁾ F. Zetsche und G. Voigt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **74**, 183 (1941).

⁸⁾ E. Schmidt und F. Moosmüller, Liebigs Ann. Chem. **597**, 235 (1955).

ausbeuten zwischen 25 und 50% zu 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-phenyliminen **4**. Diese unseres Wissens bisher unbekannten Pyrimidinderivate bilden sich in Analogie zu den 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thionen: 3-Aminoacrolein (**1**) addiert sich an Carbodiimid (**2**). Das entstandene Guanidin (**3A**) spaltet aus seinem Tautomerem (**3B**) intramolekular Wasser ab und cyclisiert so zum Pyrimidin-Derivat (**4**). Das entstehende Wasser reagiert mit Diphenylcarbodiimid zu *N,N'*-Diphenylharnstoff. Ein aus diesen Gründen zweckmäßig erscheinender Überschub an Carbodiimid erschwert jedoch die Kristallisation der Pyrimidine. Mit Dicyclohexylcarbodiimid reagierten die 3-Aminoacroleine nicht.



5: R = CH₃

6: R = OC₂H₅

7: R = CH₃

8: R = O-¹⁴CH₂-¹⁵CH₃

	R
4a	CH ₃
b	C ₂ H ₅
c	C ₃ H ₇
d	i-C ₃ H ₇

Die vermutlich während der Reaktion auftretenden Tautomeren **3A** und **3B** werden bei der *Dimroth*-Umlagerung⁹⁾ von *N*-alkylierten 2-Iminopyrimidinen ebenfalls als Zwischenstufen diskutiert. Der Mechanismus dieser Umlagerung wurde von *Brown* et al. eingehend untersucht^{10, 11)}.

Im IR-Spektrum der Pyrimidin-Derivate **4** tritt die für eine exo-cyclische Iminogruppe typische starke Absorption bei 1650 cm⁻¹ auf¹²⁾. Die ¹³C-NMR-Spektren (Tab. 1a) bestätigen auch die Pyrimidin-Konstitution. So erscheint bei 150 ppm ein Signal, das gut zum guanidinähnlichen C-2 in **4** paßt. Im *N,N'*-Diphenylguanidin zeigt das entsprechende C-Atom eine Verschiebung von 149.35 ppm¹³⁾. Wegen seiner großen Relaxationszeit erscheint dieses Signal nur dann hinreichend intensiv, wenn der Pulswinkel genügend klein (30°) oder die Wartezeit zwischen aufeinanderfolgenden Impulsen genügend groß ist. Die C-H-Kopplungskonstanten der Signale um 144 und 165 ppm sind 177 bzw. 176.5 Hz. Diese Werte passen gut zu C-6 und C-4 eines Pyrimidinrings¹⁴⁾.

⁹⁾ O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. **364**, 183 (1909); **459**, 39 (1927).

¹⁰⁾ D. J. Brown und J. S. Harper, J. Chem. Soc. **1965**, 5542.

¹¹⁾ D. J. Brown, B. T. England und J. S. Harper, J. Chem. Soc. C **1966**, 1165.

¹²⁾ Vgl. z. B. J. Goerdeler und J. Ulmen, Chem. Ber. **105**, 1568 (1972).

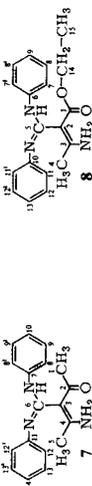
¹³⁾ Eigene Messung.

¹⁴⁾ J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, S. 343, Academic Press, New York und London 1972, sowie E. Breitmaier und G. Bauer, ¹³C-NMR-Spektroskopie, Eine Arbeitsanleitung mit Übungen, S. 75, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1977.

Tab. 1*) ^{13}C - und ^1H -chemische Verschiebungen der dargestellten Verbindungen
 a) ^{13}C -Daten der 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1H)-phenylimine **4**; Lösungsmittel CDCl_3

Verb.	C-2	C-4***)	C-5	C-6***)	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C- α	C- β	C- γ
4a	150.08 (s)	165.07 (d)	109.40 (s)	144.67 (d)	142.37 (s)	126.64 (d)	129.49 (d)	128.22 (d)	149.53 (s)	122.82 (d)	128.64 (d)	121.91 (d)	13.90 (q)		
b	150.14 (s)	164.41 (d)	115.59 (s)	143.88 (d)	142.49 (s)	126.64 (d)	129.44 (d)	128.10 (d)	149.77 (s)	122.76 (d)	128.58 (d)	121.78 (d)	21.92 (t)	14.57 (q)	
c	150.14 (s)	164.65 (d)	114.07 (s)	144.43 (d)	142.48 (s)	126.64 (d)	129.44 (d)	128.16 (d)	149.77 (s)	122.76 (d)	128.58 (d)	121.78 (d)	30.78 (t)	23.49 (t)	13.42 (q)
d	150.26 (s)	163.74 (d)	120.09 (s)	142.73 (d)	142.73 (s)	126.70 (d)	129.49 (d)	128.65 (d)	149.77 (s)	122.76 (d)	128.67 (d)	121.85 (d)	28.23 (d)	22.83 (q)	

b) ^{13}C -Daten der Amidine **7** und **8**; Lösungsmittel: Hexadeuteriodimethylsulfoxid



Verb.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8,12	C-9,13	C-10,14	C-11
7	27.74 (q)	192.03 (s)	104.48 (s)	161.67 (s)	20.46 (q)	155.05 (s)	141.76 (s)	121.54 (d)	128.28 (d)	119.12 (d)	150.87 (s)
8	167.32 (s)	92.28 (s)	160.22 (s)	14.57 (t)	153.05 (s)	120.39 **)	121.06 (d)	128.10 (d)	58.15 (t)	14.60 (q)	

Tab. 1 (Fortsetzung)
 c) $^1\text{H-NMR}$ -Daten der dargestellten Verbindungen; Lösungsmittel: **4a** – d CDCl_3 ; **7**, **8** Hexadeuteriodimethylsulfoxid

Verb.	4-H	6H + Phenyl	CH_3	C_2H_5	$\text{n-C}_3\text{H}_7$	$\text{i-C}_3\text{H}_7$	
4a	8.1 (d, 3)	6.7 – 7.5 (m)	1.93 (s)				
b	8.1 (d, 3)	6.7 – 7.5 (m)		2.22 (q, 10.5)	1.09 (t, 10.5)		
c	8.1 (d, 3)	6.7 – 7.5 (m)		2.22 (t, 8)	1.5 (sext., 8)	0.93 (t, 8)	
d	8.18 (d, 3)	6.7 – 7.5 (m)				2.59 (h, 6.2) 1.15 (d, 6.2)	
	NH_2	NH	Phenyl	CH_3 -1	CH_3 -5	CH_3 -4	$\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$
7	10.1 + 7.6 (d) (d)	9.0 (s)	6.5 – 8 (m)	2.0 (s)	1.88 (s)		
8	6.75 + 8.15 (d) (d)	8.78 (s)	6.5 – 8 (m)			1.85 (s)	4.0 (q, 9) 1.13 (t, 9)

*¹) Alle Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm gegen Tetramethylsilan als internen Standard angegeben. Die Buchstaben in Klammern entsprechen den Signalmultiplizitäten; die kursiven 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. Die entkoppelten ^{13}C -Spektren der Pyrimidin-Derivate **4** wurden mit Hilfe einer 45° ; τ ; 45° -Pulssequenz für $\tau = 5$ s aufgenommen.

**¹) Multiplizität nicht erkennbar infolge zu großer Linienbreite.

***¹) Die Zuordnung von C-4 und C-6 in den 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1H)-thionen¹⁾ ist analog.

Durch selektive Entkopplung des Azomethin-Protons 4-H (8.1 ppm) gelang der Nachweis, daß C-4 bei tieferem Feld erscheint als C-6.

Die Zuordnung der Phenylsignale ergibt sich durch Vergleich mit den Verschiebungen der 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thione. Die Kohlenstoffe des 1-Phenylringes in **4** zeigen nahezu gleiche Verschiebungen wie entsprechende C-Atome in 5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1*H*)-thionen¹⁾. Dagegen sind die Iminophenylsignale C-14 nach höherem und C-11 ist nach tieferem Feld verschoben, was sich durch den Konjugationseffekt der Iminogruppe auf die ¹³C-Verschiebungen erklären läßt.

In den ¹H-NMR-Spektren (Tab. 1c) erscheint bei tiefstem Feld ein Dublett für 4-H mit $J \approx 3$ Hz. Das die Kopplung hervorrufoende Proton 6-H geht im Phenylprotonenabsorptionsbereich unter.

Im Gegensatz zu den β -Enaminaldehyden reagierte das 4-Amino-3-penten-2-on (**5**), ein β -Enaminoketon, nicht unter Ringschluß. Überraschenderweise wird hier **2** an das offenbar stark nucleophile β -C-Atom unter Bildung von 4-Amino-3-(*N,N'*-diphenylamidino)-3-penten-2-on addiert. Das Aminopentenon **5** reagiert wie Acetessigester, Acetylaceton oder Malonester^{15,16)} als C-H-acide Verbindung unter Bildung entsprechend substituierter Amidine.

Die Konstitution des Amidins ist durch das ¹H- und ¹³C-Spektrum (Tab. 1b, c) gesichert. Im ¹H-Spektrum fehlt die Absorption des Protons in 3-Stellung (**5**: 4.86 ppm), dafür erscheint ein drittes NH-Signal als Amidin-NH bei 9 ppm. Die Aminogruppe im Aminopentenon erscheint bei 7.3 und 9.5 ppm, ein Zeichen für die Wasserstoffbrückenbindung eines der NH-Protonen zur Ketogruppe¹⁷⁾. Im ¹³C-Spektrum absorbieren zwar jeweils die *o*-, *m*- und *p*-Kohlenstoffe der beiden Phenylringe gleich, und lediglich die substituierten Phenyl-C-Atome sind zu unterscheiden. Für C-3 erscheint jedoch im Gegensatz zum Aminopentenon im ¹H-gekoppelten Spektrum (Dublett bei 95.5 ppm) ein Singulett bei 104.48 ppm.

Wie das Aminopentenon **5** verhält sich auch 3-Aminocrotonsäure-ethylester (**6**) und bildet ein Amidin. Die Reaktion steht im Einklang mit der Addition an Phenylisothiocyanat¹⁸⁾, bei der als Addukt der 3-Amino-2-phenylthiocarbamoylcrotonsäure-ethylester entsteht.

Die Konstitution des Adduktes **8** läßt sich einwandfrei an Hand des ¹H- und ¹³C-Spektrums (Tab. 1b, c) nachweisen. Wie im Falle des Aminopentenons fehlt im ¹H-Spektrum des Reaktionsproduktes das Vinylproton, und man beobachtet ein drittes NH-Signal. Im gekoppelten ¹³C-Spektrum erscheint ein Singulett für C-2.

Wir danken Fräulein I. Kohlmyier und Fräulein S. Backens für die Ausführung einiger Versuche. Für die Unterstützung der Arbeit danken wir dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

¹⁵⁾ W. Traube und A. Eyme, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **32**, 3176 (1899).

¹⁶⁾ W. J. Tischtschenko und N. V. Koshkin, Zh. Obshch. Khim. **4**, 1021 (1934) [Chem. Centralbl. 1936/I, 541].

¹⁷⁾ G. O. Dudek und R. M. Holm, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2099 (1961).

¹⁸⁾ R. Behrend und P. Hesse, Liebigs Ann. Chem. **329**, 341 (1903).

Tab. 2. Ausbeuten, Schmelzpunkte, M^+ -Werte und Elementaranalysen der dargestellten Verbindungen 4, 7 und 8

Produkt	% Ausb.	Schmp. [$^{\circ}\text{C}$]	M^+ -Peak im MS m/e	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse C H N
5-Methyl-1-phenylpyrimidin-2(1 <i>H</i>)-phenylimin (4a)	47	165	261 (37%)	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3$ (261,33)	Ber. 78,13 5,79 16,08 Gef. 77,78 5,81 15,93
5-Ethyl-1-phenylpyrimidin-2(1 <i>H</i>)-phenylimin (4b)	50	146	275 (43,5%)	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$ (275,35)	Ber. 78,51 6,22 15,26 Gef. 77,84 6,18 15,20
1-Phenyl-5- <i>n</i> -propylpyrimidin-2(1 <i>H</i>)-phenylimin (4c)	32,5	106–108	289 (63%)	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (289,38)	Ber. 78,86 6,62 14,52 Gef. 78,60 6,68 14,48
5-Isopropyl-1-phenylpyrimidin-2(1 <i>H</i>)-phenylimin (4d)	33,6	82–83	289 (52%)	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (289,38)	Ber. 78,66 6,62 14,52 Gef. 78,48 6,65 14,50
4-Amino-3-(<i>N,N'</i> -diphenylamidino)-3-penten-2-on (7)	36	208	293 (30%)	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ (293,37)	Ber. 73,69 6,53 14,32 Gef. 73,50 6,55 14,24
3-Amino-2-(<i>N,N'</i> -diphenylamidino)-crotonsäure-ethylester (8)	25	170	323 (2,5%)	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (323,40)	Ber. 70,56 6,54 12,99 Gef. 70,29 6,51 12,02

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-Werte wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn bestimmt.

Massenspektren: MS-30 der Firma A.E.I. – ^1H -Spektren: Varian EM 390 Spektrometer (90 MHz). – ^{13}C -Spektren: Bruker WP 60 Multikern-NMR-Spektrometer (15.08 MHz).

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 0.063–0.1 mm von Machery & Nagel, Düren, verwendet.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

5-Alkyl-1-phenylpyrimidin-2(1H)-phenylimine (4): 11.3 mmol Aminoacrolein (**1**) werden mit 2 ml Diphenylcarbodiimid (**2**) 1.5 h bei 120° Badtemp. gerührt. Der Ansatz färbt sich schnell dunkelrot, im Kühler beginnt Wasser zu kondensieren. Ein Teil des Reaktionswassers reagiert mit **2** zu *N,N'*-Diphenylharnstoff. Führt man den Ansatz mit überschüssigem Diphenylcarbodiimid aus, so wird die Kristallisation der Pyrimidine erschwert. Nach dem Erkalten erstarrt das rote Öl. Im Falle der Verbindungen **4a** und **4b** versetzt man mit Methanol bzw. Ethanol (ca. 30 ml), erhitzt bis zur klaren Lösung unter Rückfluß und läßt die Produkte durch langsames Erkalten auskristallisieren. Sie werden abgesaugt und ein weiteres mal aus Methanol (**4a**) bzw. Ethanol (**4b**) umkristallisiert. Die Verbindungen **4c** und **4d** müssen durch Säulenchromatographie an 400 g Kieselgel gereinigt werden; Fließmittelsystem Chloroform/Methanol (19:1). Man erhält eine Fraktion, die neben dem Pyrimidin auch etwas *N,N'*-Diphenylharnstoff enthält. Nach Abziehen des Fließmittels im Rotationsverdampfer beginnt das so erhaltene Öl nach einiger Zeit durchzukristallisieren. Es wird aus wenig Isopropylalkohol umkristallisiert.

4-Amino-3-(N,N'-diphenylamidino)-3-penten-2-on (7): 11.3 mmol Acetylaceton-imin (**5**) werden mit 2 ml **2** 0.5 h bei 120°C unter Rühren erhitzt. Nach dem Ankühlen wird der Ansatz in 20 ml Methanol aufgenommen und bis zur klaren Lösung unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt wird noch einmal aus Methanol umkristallisiert.

3-Amino-2-(N,N'-diphenylamidino)crotonsäure-ethylester (8): 11.3 mmol 3-Aminocrotonsäure-ethylester (**6**) und 2 ml **2** werden 12 h bei 70°C gehalten. Das leicht gelbe Reaktionsprodukt wird an 400 g Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 18.5:1.5$) getrennt. Die polare Fraktion wird im Rotationsverdampfer eingeengt, in Ether aufgenommen und mit Petrolether (30/50°C) versetzt. Im Tiefkühlschrank fällt das Produkt im Laufe einer Nacht als farbloses mikrokristallines Pulver aus.

Die Ausbeuten, Schmelzpunkte sowie *m/e*-Werte und Elementaranalysen sind in Tab. 2 angegeben.

[315/77]