

Synthese von 1,2,5,6-Tetrahydropyrimidinen Über eine basen-induzierte Ringerweiterung von 1*H*-3-Pyrazolinen¹⁾

Klaus Burger*, Friedrich Hein und Georg Jannitsopoulos

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München,
Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching bei München

Eingegangen am 18. April 1980

Synthesis of 1,2,5,6-Tetrahydropyrimidines

On a Base Induced Ring Enlargement of 1*H*-3-Pyrazolines¹⁾

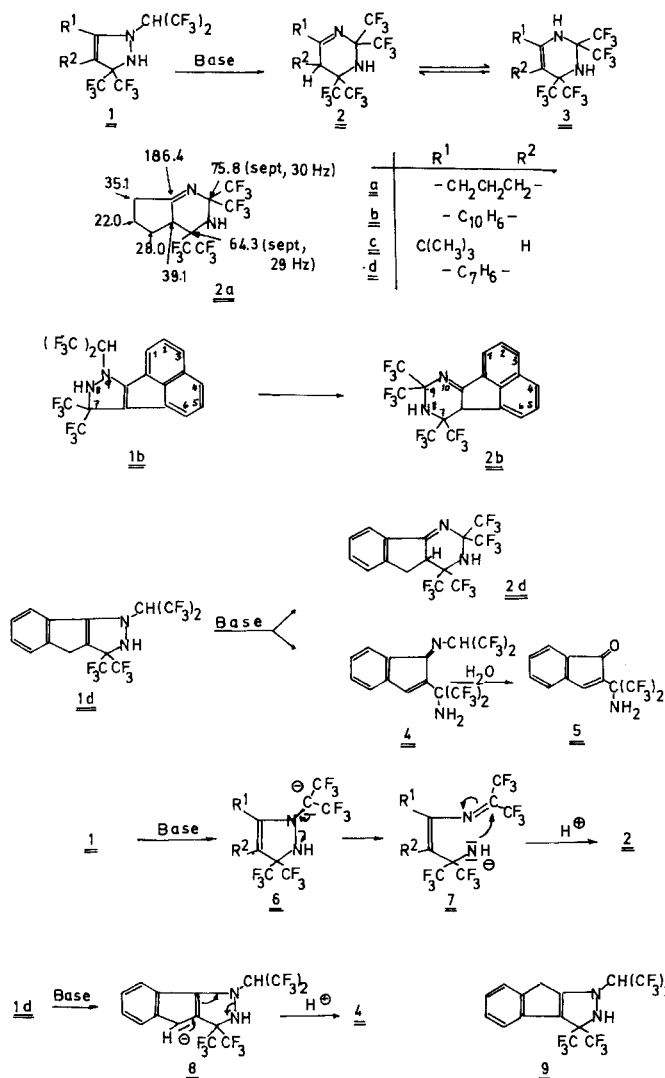
5,5-Bis(trifluoromethyl)-2-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1*H*-3-pyrazolines **1** on treatment with bases are transformed into 1,2,5,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrakis(trifluoromethyl)pyrimidines **2**. A reaction mechanism is proposed.

1*H*-3-Pyrazoline wurden mehrfach als Zwischenstufen bei Pyrazol-Synthesen postuliert^{2–6)}. Die Isolierung stabiler Vertreter dieser Stoffklasse gelang erst in letzter Zeit^{1,6–8)}. Im Rahmen dieser Arbeiten konnten wir zeigen, daß 5,5-Bis(trifluormethyl)-1*H*-3-pyrazoline bei längerem Stehenlassen bei Raumtemp. bzw. beim Erhitzen unter Fluoroform-Abspaltung in 3-(Trifluormethyl)pyrazole übergehen^{1,9)}.

Wir fanden nun, daß die Behandlung von 5,5-Bis(trifluormethyl)-1*H*-3-pyrazolinen **1** mit einer Reihe von Basen nicht etwa eine Beschleunigung der Fluoroform-Eliminierung zur Folge hat, sondern eine Umlagerung auslöst. Das aus dem Cyclopenta[*c*]pyrazol-Derivat **1a**¹⁾ durch 2tägiges Rückflußkochen in Triethylamin zu 92% erhaltene Produkt besitzt IR-Absorptionen für eine NH- (3450 cm⁻¹) und eine Doppelbindungs-Funktion (1693 cm⁻¹), die mit Hilfe des ¹³C-NMR-Spektrums als C=N-Doppelbindung identifiziert werden kann. Das ¹⁹F-NMR-Spektrum zeigt zwei magnetisch nicht äquivalente Trifluormethylgruppen-Paare; dies spricht für ein Chiralitätszentrum im Molekül. Aus der Hochfeldlage des ¹⁹F-NMR-Signals der einen >C(CF₃)₂-Gruppe ([D₆]Aceton: +1.4 bzw. +0.2 ppm, ⁴J_{FF} = 9.6 Hz) schließen wir auf die beidseitige Flankierung durch Stickstoffatome^{10,11)}. Das zweite Trifluormethylgruppen-Paar tritt bei -1.5 und -6.3 ppm (⁴J_{FF} = 9.8 Hz) in Resonanz. Die unterschiedliche Umgebung der beiden die Trifluormethylgruppen tragenden Kohlenstoffatome kommt auch durch die chemischen Verschiebungswerte ihrer ¹³C-NMR-Signale deutlich zum Ausdruck. Formel **2a** wird den spektroskopischen Daten gerecht. Sie erklärt ferner die zusätzlich beobachtete long range-Kopplung (⁶J_{FF} = 4.5 Hz) der bei +1.4 und -6.3 ppm zentrierten Resonanzsignale. Setzt man einer Lösung von **2a** in CDCl₃ bei Raumtemperatur einen Tropfen 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) zu, so stellt sich spontan das Tautomerie-Gleichgewicht **2a** = **3a** ein¹²⁾. Das Strukturelement (F₃C)₂C-NH-C(CF₃)₂ in **3a** kann anhand zweier Septetts erkannt werden, deren Zentren bei +2.2 und -3.1 ppm (⁶J_{FF} = 2 Hz) liegen. Bei Verwendung von Kalium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran entstehen neben **2a** = **3a** eine Reihe nicht identifizierter Nebenprodukte.

Das gleichfalls durch Erhitzen mit Triethylamin aus 8,9-Dihydro-7,7-bis(trifluormethyl)-9-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-7*H*-acenaphtho[1,2-*c*]pyrazol (**1b**)¹⁾ erhaltene Ringerweiterungsprodukt liegt nach Aussage des ¹H-NMR-Spektrums in CDCl₃ ausschließlich in der Form

2b vor, während in $[D_6]$ Aceton nur Signale für das Tautomere **3b** gefunden werden. Kalium-*tert*-butylat ist als Base zur Auslösung der Umlagerung **1b** \rightarrow **2b** ungeeignet, da es eine undefinierte Zersetzung des Ausgangsprodukts verursacht.



Beim Rückflußkochen des 3-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazols **1c**¹⁾ in Triethylamin konnte selbst nach Tagen kein Umsatz beobachtet werden. Die Behandlung von **1c** mit Kalium-*tert*-butylat in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur löst eine Reihe konkurrierender Reaktionen aus. Hauptprodukt ist dabei das durch Fluorform-Eliminierung entstehende 3-(Trifluormethyl)pyrazol⁹⁾. Eine Bildung des 1,2,5,6-Tetrahydropyrimidins **2c** konnte ¹⁹F-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Dagegen liefert die Umsetzung von **1c** mit DBN bei 0 °C in Benzol reines **3c** in sehr guter Ausbeute.

Das vom Inden abgeleitete 1*H*-3-Pyrazolin **1d**¹⁾ ergibt beim Erhitzen in Benzol in Gegenwart von Triethylamin **2d** nur noch in untergeordneter Menge (< 5%). Hauptprodukt ist nun das 2-[1-Amino-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-1-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethylimino]-inden (**4**). Die hydrolytische Abspaltung der Hexafluorisopropylimino-Funktion bietet einen sicheren Konstitutionsbeweis (**4**→**5**).

Wir erklären die Ringerweiterung **1**→**2** mit einem primären Deprotonierungsschritt an der Hexafluorisopropylgruppe (**1**→**6**), der einen NN-Bindungsbruch auslöst (**6**→**7**). Das gebildete Anion **7** unterliegt einem Ringschluß nach dem Schema 6-Endo-Trig, entsprechend der *Baldwin*-Klassifikation¹³⁾. Eine vergleichbare Umlagerung, deren zentraler Reaktionsschritt ebenfalls einen NN-Bindungsbruch darstellt, ist für 4-Aminoantipyridine beschrieben¹⁴⁾.

In **1d** sind die an C-4 gebundenen Protonen acider als das Proton der Hexafluorisopropylgruppe. Die Deprotonierung setzt daher bevorzugt an C-4 ein. Die Protonenabstraktion hat gleichfalls einen NN-Bindungsbruch zur Folge. Das entstehende Anion stabilisiert sich schließlich durch Protonenaufnahme unter Bildung von **4**.

Die Möglichkeit der Umwandlung des Hexafluoracetonazin/Inden-Addukts in **2d** und **4** spricht eindeutig für eine Indeno[1,2-*c*]pyrazol-Struktur **1d**, wie wir sie bereits früher aufgrund von Grenzoritalbetrachtungen¹⁵⁾ postulierten. Die alternative Verknüpfungsmöglichkeit im Sinne eines Indeno[2,1-*c*]pyrazols **9** kann nun auch anhand experimenteller Fakten ausgeschlossen werden.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Förderung unserer Untersuchungen. Herrn Dr. C. G. Krespan, E. I. du Pont de Nemours & Co, Inc., Wilmington, Delaware, USA, sind wir für eine Hexafluoraceton-Spende zu großem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi). – IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 157 G und 257. – ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60, TMS als interner Standard. – ¹⁹F-NMR-Spektren: Jeol C 60 HL, Trifluoressigsäure als externer Standard. – ¹³C-NMR-Spektren: Jeol FX 60, TMS als interner Standard.

Säulenchromatographische Trennungen: Säule 50 cm Länge, 2.5 cm Innendurchmesser, Kieselgel 60 „Merck“ (Korngröße 0.063–0.200 mm).

3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-2,2,4,4-tetrakis(trifluormethyl)-2*H*-cyclopentapyrimidin (**2a**): 3.17 g (8.0 mmol) 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-3,3-bis(trifluormethyl)-1-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-cyclopenta[*c*]pyrazol (**1a**)¹⁾ werden mit 1.62 g (16 mmol) Triethylamin **2d** unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Triethylamins i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographiert (Elutionsmittel Chloroform). Ausb. 2.92 g (92%) **2a** mit Schmp. 89–90°C (aus Hexan, –30°C).

IR (KBr): 3450 (NH), 1693 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.48–3.16 (m; 7H), 4.70 (s, br, 1H; NH). – ¹⁹F-NMR ([D₆]Aceton): δ = +1.4 (qq, ⁴J_{FF} = 9.6 Hz, ⁶J_{FF} = 4.5 Hz; 3F), +0.2 (q, ⁴J_{FF} = 9.6 Hz; 3F), –1.5 (q, ⁴J_{FF} = 9.8 Hz; 3F), –6.3 (qq, ⁴J_{FF} = 9.8 Hz, ⁶J_{FF} = 4.5 Hz; 3F). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = +1.2 (qq, ⁴J_{FF} = 9.6 Hz, ⁶J_{FF} = 4.5 Hz; 3F), –0.3 (q, *J* = 9.6 Hz; 3F), –1.25 (q, ⁴J_{FF} = 9.8 Hz; 3F), –7.3 (mc; 3F). – ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ = 75.8 (sept, ²J_{FC} = 30 Hz; C-2), 64.3 (sept, ²J_{FC} = 29 Hz; C-4), 39.1 (C-4a), 28.0 (C-5), 22.0 (C-6), 35.1 (C-7), 186.4 (C-7a), 122.9 (q, *J*_{FC} = 286 Hz; CF₃), 123.4 (q, *J*_{FC} = 288 Hz; CF₃), 124.0 (q, *J*_{FC} = 289 Hz; CF₃), 124.1 (q, *J*_{FC} = 285 Hz; CF₃).

C₁₁H₈F₁₂N₂ (396.2) Ber. C 33.35 H 2.04 N 7.07 Gef. C 33.50 H 2.20 N 7.00

6b, 7, 8, 9-Tetrahydro-7, 7, 9-tetrakis(trifluormethyl)-acenaphtho[1, 2-d]pyrimidin (2b): Eine Lösung von 2.40 g (5.0 mmol) 8,9-Dihydro-7,7-bis(trifluormethyl)-9-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-7H-acenaphtho[1,2-c]pyrazol (**1b**) und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 10 ml wasserfreiem Benzol wird 16 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels und der Base anfallende Rohprodukt wird zweimal aus Hexan unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 1.90 g (79%) **2b** mit Schmp. 169 °C.

IR (KBr): 3450 (NH), 1678 (C=N), 1630, 1600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 3.12$ (br, 1 H; NH), 5.02 (br, 1 H; NH), 7.38–8.42 (m, 6 H; Aromaten-H). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.23$ (mc, 1 H; 6b-H), 4.43 (s, br, 1 H; NH), 7.37–8.41 (m, 6 H; Aromaten-H). – $^{19}\text{F-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = +1.85$ (sept, $^6J_{\text{FF}} = 2.4$ Hz; 6F), -3.4 (sept, $^6J_{\text{FF}} = 2.4$ Hz; 6F). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CHCl_3): $\delta = +0.7$ (mc; 3F), -1.6 (q, $^4J_{\text{FF}} = 10$ Hz; 3F), -3.0 (q, $^4J_{\text{FF}} = 9.5$ Hz; 3F), -6.8 (mc; 3F).

$\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_{12}\text{N}_2$ (480.3) Ber. C 45.02 H 1.68 N 5.83 Gef. C 44.93 H 1.87 N 6.08

4-tert-Butyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-2, 2, 6-tetrakis(trifluormethyl)pyrimidin (2c): Zu einer Lösung von 3.10 g (7.5 mmol) 3-tert-Butyl-5,5-bis(trifluormethyl)-2-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-1H-3-pyrazolin (**1c**)¹⁾ in 10 ml wasserfreiem Benzol werden 0.98 g (7.5 mmol) DBN in 10 ml Benzol unter Rühren bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei 5 °C gehalten und anschließend langsam auf Raumtemp. erwärmt. Zur Entfernung der Base schüttelt man die Benzolphase mit eiskalter verd. Salzsäure. Der nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 2.75 g (89%) **2c**, farblose Flüssigkeit mit Sdp. 60–61 °C/13 Torr.

IR (Film): 3445 (NH), 1672 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.22$ [s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.65 (s, 2H; CH_2), 2.92 (s, br, 1H; NH). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = +0.95$ (sept, $^6J_{\text{FF}} = 2$ Hz; 6F), -0.4 (sept, $^6J_{\text{FF}} = 2$ Hz; 6F). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 74.3$ (sept, $^2J_{\text{FC}} = 30$ Hz; C-2), 180.5 (C-4), 21.7 (C-5), 59.6 (sept, $^2J_{\text{FC}} = 29$ Hz; C-6), 41.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 122.3 [q, $J_{\text{FC}} = 289$ Hz; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$], 123.3 [q, $J_{\text{FC}} = 288$ Hz; $\text{C}(\text{CF}_3)_2$].

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_{12}\text{N}_2$ (412.2) Ber. C 34.97 H 2.93 N 6.80 Gef. C 34.85 H 2.92 N 6.80

2-[1-Amino-2, 2, 2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-1-[2, 2, 2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl-imino]inden (4): 4.44 g (10 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-3,3-bis(trifluormethyl)-1-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]indeno[1,2-c]pyrazol (**1d**)¹⁾ und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin werden in 30 ml wasserfreiem Benzol 9 h unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelgefärbte Reaktionslösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der kristalline Rückstand zweimal aus Hexan unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 4.05 g (91%) **4**, gelbe Kristalle mit Schmp. 82 °C.

IR (KBr): 3400, 3290 (NH_2), 1658 (C=N), 1598, 1582 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.30$ (s, br, 2H, NH_2), 5.43 [sept, $^3J_{\text{HF}} = 6$ Hz, 1H; $(\text{F}_3\text{C})_2\text{CH}$], 6.80–7.85 (m, 5H; 3-H und Aromaten-H). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -3.5$ (s; 6F), -8.1 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6$ Hz; 6F).

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_{12}\text{N}_2$ (444.2) Ber. C 40.56 H 1.82 N 6.31 Gef. C 40.65 H 1.82 N 6.32

3, 4, 4a, 5-Tetrahydro-2, 2, 4, 4-tetrakis(trifluormethyl)-2H-indeno[1, 2-d]pyrimidin (2d) / 2-[1-Amino-2, 2, 2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]inden-1-on (5): 3.35 g (7.5 mmol) des wie voranstehend gewonnenen Rohprodukts **4** werden an einer nicht ausgeheizten Kieselgelsäule chromatographiert [Elutionsmittel Hexan/Chloroform (2:1), Hexan/Chloroform (1:1), Chloroform].

1. Fraktion: 0.14 g (4%) **2d**, Schmp. 123 °C (aus Hexan). – IR (KBr): 3455 (NH), 1675 (C=N), 1613 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 3.15$ –3.97 (m, 3H), 5.08 (br, 1H; NH), 7.10–8.10 (m, 4H; Aromaten-H). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = +1.2$ (mc; 6F), -0.1 (q, $^4J_{\text{FF}} = 9.8$ Hz; 3F), -1.9 (q, $^4J_{\text{FF}} = 9.6$ Hz; 3F), -6.9 (mc; 3F).

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_{12}\text{N}_2$ (444.2) Ber. C 40.56 H 1.82 N 6.31 Gef. C 40.87 H 1.93 N 6.21

2. Fraktion: 1.20 g (54%) **5**, Schmp. 88–89°C (aus Hexan). – IR (KBr): 3415, 3345 (NH₂), 1723 (C=O), 1635 (C=C), 1612, 1580 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.00 (br, 2H; NH₂), 7.05–7.67 (m, 4H; Aromaten-H), 7.80 (s, br, 1 H; 3-H). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = –2.7 (s; 6F).

C₁₂H₇F₆NO (295.2) Ber. C 48.83 H 2.39 N 4.75 Gef. C 48.92 H 2.42 N 4.82

Literatur

- 1) 1H-3-Pyrazoline; 4. Mitteil.; 3. Mitteil.: K. Burger, H. Schickaneder, F. Hein und J. Elguero, *Tetrahedron* **35**, 389 (1979).
- 2) V. F. Vasil'eva und V. G. Yashunskii, *Zh. Obshch. Khim.* **34**, 2059 (1964) [Chem. Abstr. **61**, 8299h (1964)].
- 3) ^{3a}) R. Huisgen, R. Grashey und H. Gotthardt, *Chem. Ber.* **101**, 829 (1968). – ^{3b}) R. Huisgen und H. Gotthardt, *Chem. Ber.* **101**, 839 (1968).
- 4) B. V. Ioffe und V. V. Tsibul'skii, *Chem. Het. Comp. USSR* **6**, 1166 (1970) (engl. Übersetzung) [Chem. Abstr. **72**, 132606y (1970)].
- 5) ^{5a}) P. Bouchet, J. Elguero und R. Jacquier, *Tetrahedron* **22**, 2461 (1966). – ^{5b}) P. Baumes, J. Elguero, R. Jacquier und G. Tarrago, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 763 (1973).
- 6) G. Le Fevre und J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4503.
- 7) ^{7a}) S. E. Armstrong und A. E. Tipping, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 538, und 1411. – ^{7b}) S. E. Armstrong und A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.* **3**, 119 (1973/74).
- 8) ^{8a}) K. Burger, H. Schickaneder und J. Elguero, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2911. – ^{8b}) K. Burger, W. Thenn und A. Gieren, *Angew. Chem.* **86**, 481 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 474 (1974).
- 9) ^{9a}) K. Burger, F. Hein und O. Dengler, Publikation in Vorbereitung. – ^{9b}) F. Hein, Dissertation, Techn. Univ. München 1979, S. 116ff.
- 10) ^{10a}) W. J. Middleton und C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **32**, 951 (1967). – ^{10b}) W. J. Middleton und C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **35**, 1480 (1970). – ^{10c}) W. J. Middleton, D. M. Gale, D. W. Wiley und C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **35**, 1485 (1970).
- 11) K. Burger, F. Hein und J. Firl, *Chem.-Ztg.* **103**, 264 (1979).
- 12) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press, New York 1976, und dort zitierte Lit.
- 13) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- 14) T. Ueda, N. Oda und I. Ito, *Heterocycles* **8**, 263 (1977).
- 15) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, S. 144, J. Wiley, London – New York – Sydney – Toronto 1976.

[122/80]