

## Umsetzungen einiger Malonester-enolbetaine mit Phenylisocyanat

(Über Reaktionen mit Betain, 7. Mitt.)

Von

Helga Wittmann\*, Johanna Kuhn-Kuhnenfeld und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 19. April 1971)

*Reactions with Betaine, VII: Reactions of Ethyl Malonate-Enolbetaines with Phenyl Isocyanate*

Bis-alkoxycarbonylmethyl-pyridinium enolbetaines, which exist as mesomeric enolbetaines, react with phenyl isocyanate under the loss of ethanol to give pyrido-pyrazinium-betaines. However, phenyl malonate betaines react with phenyl isocyanate, according to their ylid character, to yield derivatives of 1.2.3.4-tetrahydro-pyridino-pyrimidine-6-olates.

Bis-alkoxycarbonylmethyl-pyridiniumenolbetaine, die als mesomere Enolbetaine vorliegen, reagieren mit Phenylisocyanat unter Abspaltung von Alkohol zu Pyrido-pyraziniumbetainen. Bis-phenoxy-malonesterbetaine setzen sich dagegen, entsprechend ihrem Ylidcharakter, mit dem genannten Reagens unter Eliminierung von Diphenylcarbonat zu Derivaten des Pyridino-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimidin-6-olates um.

In einer vorangegangenen Mitteilung<sup>1</sup> ist über die Reaktion von einigen Betainen mit Phenylisocyanat, die zur Bildung von Imidazolderivaten führt, berichtet worden. Kröhnke und Kübler<sup>2</sup> erhalten bei der Umsetzung von Methinenolbetain mit Phenylisocyanat durch Addition des aktiven Wasserstoffs an das Reagens ein gelbes, beständiges ( $\omega$ -Anilinoformyl-phenacyl)-pyridiniumenolbetain.

Einen neuen Typus solcher Enolbetaine stellen verschiedene Malonesterbetaine dar, deren thermisches Verhalten kürzlich beschrieben<sup>3</sup> worden ist. Da die genannten Betaine keinen aktiven Wasserstoff mehr enthalten, sollte man bei der Umsetzung derselben mit Phenylisocyanat zu neuartigen

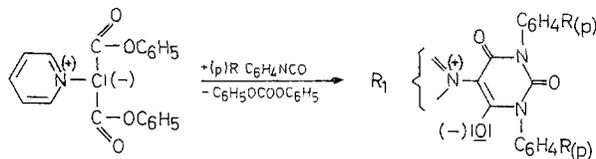
\* Herrn Prof. Dr. M. Pailer, Wien, mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> H. Wittmann, P. Beutel und E. Ziegler, Mh. Chem. **100**, 1362 (1969).

<sup>2</sup> F. Kröhnke und K. Kübler, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 539 (1937).

Reaktionsprodukten kommen. Weiters haben IR-spektroskopische Befunde<sup>3</sup> gezeigt, daß Malonesterbetaine mit aliphatischen Estergruppen überwiegend Enolcharakter, jene mit aromatischen Estergruppen aber schon deutlich Ylidcharakter aufweisen. Aus diesem Grund kann man auch einen unterschiedlichen Reaktionsablauf bei Einwirkung von Phenylisocyanat auf diese Betaine erwarten.

Setzt man Bis-phenoxy-carbonylmethyl-pyridiniumenolbetain (1) mit Phenylisocyanat in absol. Toluol bei 110° um, so erhält man nach kurzer Zeit ein gelbes Produkt 2, C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Wie also das Ergebnis der Elementaranalyse zeigt, hat formal 1 Mol Betain mit 2 Mol Phenylisocyanat unter Abspaltung von Diphenylcarbonat reagiert. Auf Grund von IR- und NMR-spektroskopischen Daten wird diese Verbindung als 2.4-Dioxo-1.3-diphenyl-5-(pyridinium)-1.2.3.4-tetrahydropyrimidin-6-olat (2) erkannt. Zu den analogen Produkten 3 bzw. 4 gelangt man beim Einsatz von p-Tolyl- bzw. p-Chlorphenyl-isocyanat. Ebenso setzt sich Bisphenoxy-carbonyl-methylisochinolinium-enolbetain mit p-Tolylisocyanat, wenn auch in wesentlich längerer Reaktionszeit, zum entsprechenden Barbitursäurederivat 5 um. Chinolinium-malonsäurediphenylesterbetain reagiert dagegen unter diesen Bedingungen nicht mit Phenylisocyanat.



1

- 2: R<sub>1</sub> = Pyridinium, R = H
- 3: R<sub>1</sub> = Pyridinium, R = CH<sub>3</sub>
- 4: R<sub>1</sub> = Pyridinium, R = Cl
- 5: R<sub>1</sub> = Isochinolinium, R = CH<sub>3</sub>

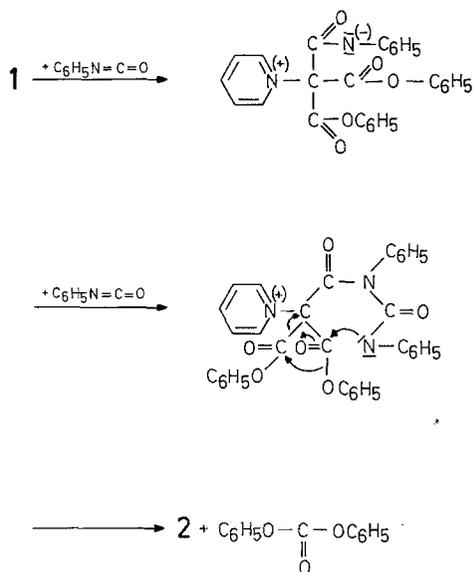
Die Barbituratbetaine 2—5 sind gegen Säuren und Alkalien sehr resistent, sie können selbst nach mehrstdg. Erhitzen praktisch quantitativ zurückgewonnen werden.

Dieses experimentelle Ergebnis steht in engem Zusammenhang mit der von Wittmann, Beutel und Ziegler<sup>1</sup> beschriebenen Reaktion zwischen Thetin und Phenylisocyanat, welche ebenfalls zu einem Barbitursäurebetain führt. Das im Vergleich zu den Betainen abweichende Verhalten des Thetins gegenüber Phenylisocyanat ist mit einem nucleophilen Angriff des Thetins (in der Ylidform) auf die Carbonylgruppe des Reagens erklärt worden; so wird intermediär ein Zwitterion gebildet, welches nun

<sup>3</sup> H. Wittmann, J. Kuhn-Kuhnenfeld, H. Binder, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. 102, 404 (1971).

mit einem zweiten Molekül Phenylisocyanat unter Austritt von Wasser den Barbituratring schließt.

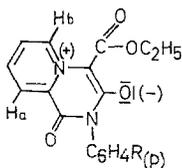
Überträgt man den dort<sup>1</sup> postulierten Mechanismus auf die Reaktion der Malonsäurephenylester-betaïne mit Phenylisocyanat, so würde sich folgender Reaktionsablauf ableiten lassen:



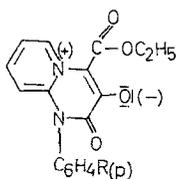
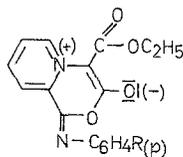
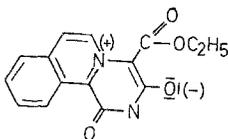
Das Pyridinium- bzw. Isochinolinium-bismalonsäurediäthylesterbetain unterscheidet sich nun grundsätzlich von den Malonsäurephenylesterbetainen. Wie die IR-Spektren deutlich zeigen, liegen die erstgenannten als mesomere Enolbetaine vor. Auch die HMO-Berechnung<sup>3</sup> der Ladungsverteilung läßt, zum Unterschied von den Malonsäurephenylesterbetainen, einen deutlichen Elektronenmangel an den Positionen 2 und 6 am Pyridinrest erkennen. Daher sollte man bei diesen Enolbetainen ein anderes Verhalten gegenüber Phenylisocyanat erwarten.

Tatsächlich führt die Umsetzung von Bis-äthoxycarbonylmethylpyridinium-enolbetain mit Phenylisocyanat in siedendem Toluol erst nach 50—60 Stdn. zu einem goldgelben Produkt **6** (15% d. Th.) der Summenformel  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Hier hat also formal 1 Mol Betain mit einem Mol Phenylisocyanat unter Austritt von Äthanol reagiert. Die Integration der Aromatensignale im NMR weist auf eine Eliminierung des  $\alpha$ -H-Atomes am Pyridinring hin. Auf Grund dieses Befundes wären die drei isomeren Strukturen **A**, **B** und **C** für **6** diskutierbar; Abbaureaktionen werden beweisen, daß Formel **A** zutreffend ist, wie weiter unten beschrieben. In gleicher Weise reagiert das Pyridinium-malonsäure-

äthylesterbetain mit p-Tolylisocyanat zu **7** und das entsprechende Isochinoliniumbetain zu **8\***.

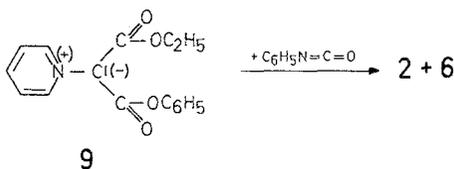
**A**

**6:** R = H  
**7:** R = CH<sub>3</sub>

**B****C****8**

Die mesomeren Enolbetaine verhalten sich also dem Phenylisocyanat gegenüber ganz anders als jene Betaine, bei denen ein gewisser Ylidcharakter nachweisbar ist. Auch sind die Ausbeuten an Pyrido-pyraziniumbetainen **6—8** wesentlich geringer als bei den Barbituratbetainen, mit p-Chlorphenylisocyanat findet überhaupt keine Umsetzung mehr statt.

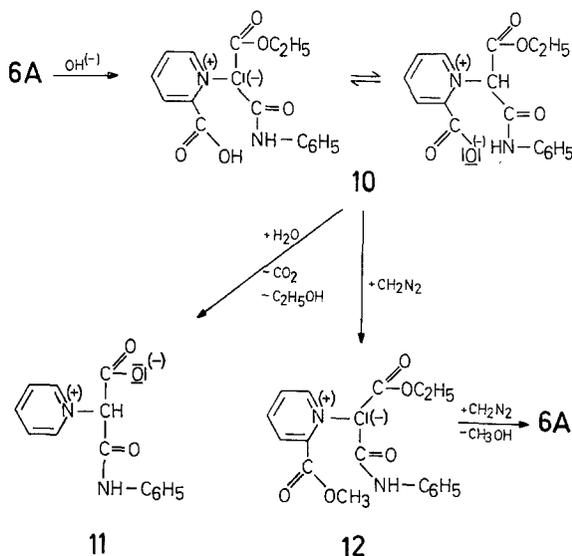
Eine Mittelstellung nimmt, wie nach dem bisher Gesagten eigentlich zu erwarten war, das gemischte Carbäthoxy-phenoxy-carbonyl-methylpyridiniumenolbetain (**9**) ein, denn hier findet man nach der Reaktion mit Phenylisocyanat sowohl das Barbituratbetain **2** als auch das Pyrido-pyraziniumbetain **6** vor.

**9**

Die Betaine **6—8** sind gegen Säuren und Alkalien sehr empfindlich, so lösen sie sich z. B. schon in verd. Essigsäure unter Decarboxylierung bei 20°. Daher ist versucht worden, mit Hilfe des hydrolytischen Abbaues die Art der Verknüpfung des Phenylisocyanats mit dem Pyridinkern zu ermitteln, um zu entscheiden, welches der drei möglichen Isomeren — **6 A**, **B** oder **C** — vorliegt.

\* Im Formelbild **8** fehlt versehentlich der p-Tolyrest (am N-2).

Behandelt man **6** durch 5 Min. bei 40° mit 1*n*-NaOH, so wird die orangerote Lösung nach vorsichtiger Neutralisation mit verd. Essigsäure farblos und **10** fällt in feinen Kristallen (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) aus. **10** zeigt im IR-Spektrum bei 1670/cm ein breites Signal. Diese charakteristische Bande weist auf eine Assoziierung eines Carbonsäureanions mit einer Säureamidgruppe hin. Demnach hat die Hydrolyse an einer Säureamidfunktion stattgefunden. Führt man den gleichen Versuch 15 Min. lang bei 80° durch, so findet Decarboxylierung statt und man isoliert das farblose Produkt **11** (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), welches auf Grund der IR- und NMR-spektroskopischen Daten als 1-Pyridinium-carboxy-phenylcarbamoyl-methanid erkannt worden ist.

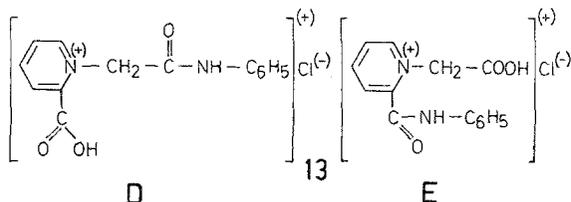


Auf Grund der Auffindung von **10** und **11** ist nun die Art der Verknüpfung des Isocyanatrestes mit der  $\alpha$ -Stelle des Pyridinkernes festgelegt und somit die Struktur **6 A** sichergestellt.

Um diesen Befund noch weiter zu erhärten, ist versucht worden, die Carboxylgruppe in **10** durch Veresterung mit Diazomethan zu fixieren. Dabei hat sich gezeigt, daß bei Einwirkung von äquimolaren Mengen  $\text{CH}_2\text{N}_2$  der Methyl ester **12** in dunkelroten Blättchen anfällt, der aber mit überschüss. Reagens unter Verlust von Methanol wieder zum Ausgangskörper **6** ringschließt.

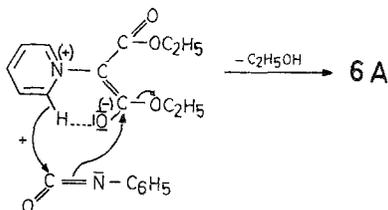
Vielleicht weniger eindeutig ist das Ergebnis der sauren Hydrolyse von **6**. Die Einwirkung von 2*n*-HCl bei 50° führt unter  $\text{CO}_2$ -Entwicklung zu **13** (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl), für welches wiederum, da die spektroskopischen Daten keine eindeutige Aussage zulassen, zwei isomere Formen **D**

und E denkbar sind, je nachdem, an welcher Stelle die Öffnung der Säureamidbindung erfolgt ist. Aber auch in diesem Falle ist der Kernangriff auf die Isocyanatgruppe sichergestellt.



Für eine Formulierung **D** würde sprechen, daß **13** beim Behandeln mit Alkalicarbonat in ein intensiv gelbes Betain übergeht, welches sich an der Luft sofort zersetzt. Dieser Befund würde auf die Entstehung eines Methinenolbetains schließen lassen, einer Körperklasse, welche bekanntlich gelb gefärbt und sehr unbeständig ist.

Der Reaktionsablauf für die Bildung solcher Pyrido-pyraziniumbetaine **6—8** aus Malonsäuredialkylester-enolbetainen und Phenylisocyanat könnte folgendermaßen formuliert werden:



Bedingt durch die günstige räumliche Lage ist die Ausbildung einer H-Brücke von der positivierten  $\alpha$ -Stelle des Pyridinrestes zum Enolat-sauerstoff denkbar. Dadurch wäre ein nucleophiler Angriff auf die CO-Gruppe des Phenylisocyanates möglich und unter gleichzeitiger Abspaltung von Äthanol fände dann Ringschluß zum Pyrido-pyraziniumbetain statt.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß einerseits das unterschiedliche Verhalten der Malonesterbetaine gegenüber Phenylisocyanat mit den theoretischen Befunden und andererseits mit deren thermischem Verhalten<sup>3</sup> in gutem Einklang steht. So reagieren die als mesomere Enolbetaine vorliegenden Malonsäuredialkylesterbetaine mit Phenylisocyanat bevorzugt an der positivierten  $\alpha$ -Position des Pyridinringes — analog der Reaktion zum Picolinsäureäthylester bei der Thermolyse — unter Bildung der Pyrido-pyraziniumbetaine **6, 7** und **8**. Die Phenoxybetaine dagegen zeigen schon Ylidcharakter und setzen sich daher mit Phenylisocyanat primär am C-Atom des Malonylrestes zu den Derivaten der Barbitursäure **2—5** um.

Wir danken Herrn Doz. Dr. *H. Sterk*, am hiesigen Institut, für Aufnahme und Interpretation der Spektren und der Ciba-Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

#### 1. 2,4-Dioxo-1,3-diphenyl-5-(pyridinio)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-6-olat (2)

Man versetzt eine Suspension von 3 g **1** in 15 ml absol. Toluol mit 2,5 ml Phenylisocyanat und erhitzt zum Sieden. Nach etwa 20 Min. beginnen aus der klaren Lösung gelbe Prismen auszufallen. Man beläßt noch 3 Stdn. unter Rückfluß, saugt heiß ab und wäscht mit heißem Benzol gründlich nach. Gelbe Prismen aus  $\text{CHCl}_3$  : Benzol (1 : 2) vom Schmp. 327—329° (u. Zers.). Ausb. 1,3 g (41% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Ber. C 70.60, H 4.21, N 11.77.  
Gef. C 70.28, H 4.47, N 11.89.

IR in KBr: 1700/cm mesomeres CO.

NMR in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm): 8.8  $\text{H}_\alpha$  (Pyridin), 7.3—7.9  $\text{H}_{\beta+\gamma}$  (Pyridin), 7.2 Aromat. Protonen.

#### 2. 2,4-Dioxo-1,3-di-(p-tolyl)-5-(pyridinio)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-6-olat (3)

Analog 1. aus 3 g **1** und 2,5 ml p-Tolylisocyanat in 20 ml Toluol. Gelbe Prismen aus  $\text{CHCl}_3$  : Benzol (1 : 2) vom Schmp. 310—315° (u. Zers.). Ausb. 2,9 g (81% d. Th.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ . Ber. C 71.70, H 4.93, N 10.93.  
Gef. C 71.85, H 4.91, N 10.92.

#### 3. 2,4-Dioxo-1,3-di-(p-chlorphenyl)-5-(pyridinio)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-6-olat (4)

Analog 1. aus 2 g **1** und 2 g p-Chlorphenylisocyanat in 20 ml Toluol. Gelbe Prismen aus  $\text{CHCl}_3$  : Benzol (1 : 2), Schmp. 307—309° (u. Zers.), Ausb. 2 g (78% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ . Ber. N 9.86, Cl 16.67. Gef. N 9.77, Cl 16.71.

#### 4. 2,4-Dioxo-1,3-di-(p-tolyl)-5-(isochinolinio)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-6-olat (5)

Analog 1. aus 1,5 g Bisphenoxycarbonylmethyl-isochinolinium-enolbetain und 2 ml p-Tolylisocyanat in 10 ml Toluol, 50 Stdn. Dunkelgelbe Prismen aus  $\text{CHCl}_3$  : Benzol (1 : 2), Schmp. 318—320° (u. Zers.), Ausb. 1,25 g (75% d. Th.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ . Ber. N 9.65. Gef. N 9.42.

#### 5. Pyrido[1,2-a]pyrazin-5-ium-1-oxo-2-phenyl-4-äthoxycarbonyl-3-olat (6)

Man versetzt eine Suspension von 2,4 g Bisäthoxycarbonyl-methylpyridinium-enolbetain in 15 ml Toluol mit 2,4 ml Phenylisocyanat und

läßt 50—60 Stdn. unter Rückfluß sieden. Die nach dem Erkalten ausgefallenen goldschimmernden Blättchen werden abgesaugt und mit wenig  $\text{CHCl}_3$  in der Kälte digeriert. Man filtriert vom Ungelösten und tropft das Filtrat in Äther, wobei sich **6** in Blättchen abscheidet. Die Reinigung erfolgt aus Butanol. Orange Blättchen, Schmp.  $248^\circ$  (u. Zers.), Ausb. 0.5 g (15% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. C 65.80, H 4.51, N 9.03.  
Gef. C 66.24, H 4.41, N 8.99.

IR in KBr: 1680/cm mesomeres Ester-CO; 1645/cm breites Signal, mesomeres CO.

NMR in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm): 8.5  $\text{H}_a$ , 10.0  $\text{H}_b$  (siehe Formelbild), 7.75 Aromat. Protonen, 1.3  $\text{CH}_3$ , 4.4  $\text{CH}_2$ .

6. *Pyrido[1.2-a]pyrazin-5-ium-1-oxo-2-(p-tolyl)-4-äthoxycarbonyl-3-olat (7)*

Analog 5. aus 2.4 g Bisäthoxy-betain und 2.5 ml p-Tolylisocyanat in 15 ml Toluol. Orange Blättchen aus Toluol, Schmp.  $229\text{—}231^\circ$  (u. Zers.), Ausb. 0.6 g (18% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. C 66.66, H 4.93, N 8.64.  
Gef. C 66.95, H 4.72, N 8.22.

7. *Pyrazino[2.1-a]isochinolin-5-ium-1-oxo-2-(p-tolyl)-4-äthoxycarbonyl-3-olat (8)*

Ansatz: 2 g Bisäthoxycarbonylmethyl-isochinolinium-enolbetain, 2 ml p-Tolylisocyanat in 15 ml Toluol, 50 Stdn. unter Rückfluß. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert, der zähe Rückstand mit 20 ml absol. Äther angerieben und nach dem Absaugen mit wenig  $\text{CHCl}_3$  in der Kälte digeriert. Man tropft das Filtrat in Äther, wobei sich **8** in orange Prismen abscheidet, die aus Toluol umkristallisiert werden. Schmp.  $244\text{—}247^\circ$  (u. Zers.), Ausb. 0.5 g (14% d. Th.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. N 7.48, Gef. N 7.23.

8. *[1-(Äthoxycarbonyl-phenylcarbamoylmethyl)-2-pyridinio]-carboxylat (10)*

Man erwärmt eine Suspension von 0.4 g **6** in 2 ml 1*n*-NaOH am Wasserbad 5 Min. auf  $40^\circ$ , kühlt rasch ab und neutralisiert vorsichtig mit verd. Essigsäure. Nach einigen Min. fallen feine Nadeln aus, die aus wenig  $\text{H}_2\text{O}$  oder Äthanol umkristallisiert werden. Schmp.  $180^\circ$  (u. Zers.), Ausb. 0.3 g (70% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ . Ber. C 62.19, H 4.87, N 8.52.  
Gef. C 62.67, H 4.80, N 8.34.

IR in KBr: 1760/cm CO-Ester, 1670/cm CONHR und  $\text{COO}^-$  (breites Signal).

9. *Carboxy-phenylcarbamoyl-(1-pyridinio)-methanid (11)*

0.4 g **6** werden in 3 ml 1*n*-NaOH etwa 15 Min. auf  $80^\circ$  erhitzt, dabei wird die anfangs orangefarbene Lösung farblos und Kristalle scheiden sich ab. Die

Reinigung erfolgt aus H<sub>2</sub>O mit Aktivkohle. Schmp. 176° (u. Zers.), Ausb. 0.3 g (85% d. Th.).

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 65.62, H 4.69, N 10.93.  
Gef. C 66.12, H 4.68, N 10.70.

IR in KBr: 1690 und 950/cm COOH, 1650/cm CONHR.

10. [1-(Äthoxycarbonyl-phenyl-carbamoyl-methyl)-2-methoxycarbonyl-pyridinio]-enolbetain (**12**)

Die Methylierung von 0.2 g **10** mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (aus 0.35 g p-Tolylsulfonyl-methyl-nitrosamid) in äther. Lösung führt praktisch quantit. zum Ester **12**, welcher nach Entfernen des Lösungsmittels aus Benzol oder CCl<sub>4</sub> umkristallisiert wird. Dunkelrote Blättchen, Schmp. 110° (u. Zers.).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 63.16, H 5.26, N 8.18.  
Gef. C 63.60, H 5.27, N 8.05.

Der Ester **12** geht bei Einwirkung von weiterem CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> unter Abspaltung von Methanol in **6** über.

11. Verseifungsprodukt **13**

Man erwärmt eine Suspension von 0.6 g **6** in 5 ml 2*n*-HCl vorsichtig auf 50°, wobei heftige CO<sub>2</sub>-Entwicklung erfolgt. Nach etwa 30 Min. wird abgekühlt, die Verunreinigungen mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert und die wäßr. Phase zur Trockene gebracht. Nach Anreiben mit 5 ml Aceton : Äthanol (2 : 1) farblose Nadeln, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 180° (u. Zers.), Ausb. 0.25 g (44% d. Th.).

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 57.43, H 4.44, N 9.75, Cl 12.13.  
Gef. C 58.05, H 4.49, N 9.50, Cl 11.99.

IR in KBr: 1730/cm COOH, 1675/cm CONHR.

NMR in D<sub>2</sub>O (δ in ppm): 8.1—9.1 Pyridin-Protonen, 7.5 arom. Prot., 5.6 CH<sub>2</sub>.