

Zur Synthese mesomerer Pyrimidinbetaine*

Synthesen von Heterocyclen, 152. Mitt.

Von

Th. Kappe und W. Lube

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 24. November 1970)

Syntheses of Heterocycles, CLII: The Synthesis of Pyrimidine Betaines

N.N'-disubstituted amidines react with monosubstituted 2.4.6-trichlorophenyl malonates (**2 a—d**) yielding mesoionic compounds with a six-membered ring. The 2-aminopyridines **1 a—c** react in the same way to give the bicyclic mesomeric betaines **3 b—g**. **3 a** is obtained by the action of carbon suboxide (C₃O₂) on **1 a**.

N.N'-disubstit. Amidine reagieren mit monosubstit. Malonsäure-bis-2.4.6-trichlorphenylestern (**2 a—d**) zu mesoionischen 6-Ringverbindungen (**4 a—f**). In analoger Weise geben die 2-Aminopyridine **1 a—c** die bicyclischen mesomeren Betaine **3 b—g**. Mit Hilfe von Kohlensuboxid läßt sich **3 a** darstellen.

Seit der Entdeckung der Sydnone¹ ist eine Anzahl mesoionischer Fünfringheterocyclen bekanntgeworden², und die Chemie dieser Verbindungen findet zunehmendes Interesse; in letzter Zeit vornehmlich als Ausgangssubstanzen für Cycloadditionsreaktionen^{3, 4}. Über mesoionische 6-Ringsysteme ist hingegen nur wenig bekannt.

Der Begriff „mesoionische Verbindungen“ für diese Substanzen, die nur durch zwitterionische Grenzformeln beschreibbar sind, stammt von *Baker* und *Ollis*², die auch den aromatischen Charakter dieser Klasse von Verbindungen erkannten. Obwohl diese Bezeichnungsweise nicht unwider-

* Mesoionische Malonylheterocyclen I.

¹ *J. C. Earl* und *A. W. Mackney*, *J. Chem. Soc. [London]* **1935**, 899.

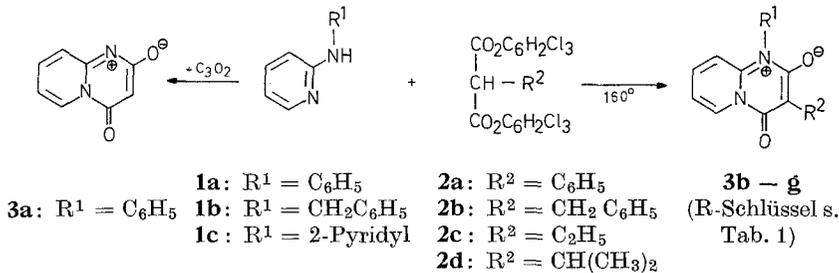
² *W. Baker* und *W. D. Ollis*, *Quart. Reviews [Chem. Soc.]* **11**, 15 (1957).

³ *E. Huisgen* u. a., *Chem. Ber.* **101**, 536, 552, 829, 839, 1056, 1059 (1968); **103**, 2581, 2611, 2625 (1970).

⁴ *K. T. Potts* u. a., *J. Org. Chem.* **32**, 2245 (1967); *Chem. Commun.* **1968**, 1062; **1969**, 1129; Abstracts IUPAC-Symposium „Cycloadditionen“, München, Sept. 1970.

sprochen^{5, 6} geblieben ist, hat sich der Ausdruck „mesoionisch“ allgemein eingebürgert.

In einer vorangehenden Veröffentlichung⁷ konnten wir zeigen, daß „Malonyl- α -aminopyridine“ bei Alkylierungsreaktionen unter gewissen Bedingungen beträchtliche Mengen an zwitterionischen N-Alkylderivaten ergeben. Diese mesoionischen 6-Ringheterocyclen erweisen sich als thermostabil bis etwa 250°. Dies legte den Gedanken nahe, diese Verbindungen aus N $_{\alpha}$ -substit. 2-Aminopyridinen und Malonestern durch Thermolyse zu synthetisieren. Tatsächlich erhält man beim kurzen Erhitzen der 2-Aminopyridine **1 a—c** mit den reaktiven Malonsäure-bis-2.4.6-trichlorphenylestern **2 a—d**^{8, 9} auf etwa 160° die mesoionischen Malonylheterocyclen **3 b—g** in ausgezeichneten Ausbeuten (s. Tab. 1). Die in 3-Stellung unsubstit. Verbindung **3 a*** läßt sich mit Hilfe des Malonsäure-bis-2.4.6-trichlorphenylesters nur in äußerst unbefriedigender Ausbeute gewinnen. Mit Kohlensuboxid als cyclisierender Komponente¹⁰ ist aber auch diese Verbindung leicht zugänglich.



Die 2-Aminopyridine **1 a—c** können als N,N'-disubstit. Amidine aufgefaßt werden. Unter dieser Betrachtungsweise war zu erwarten, daß auch einfache N,N'-disubstit. Amidine unter den genannten Bedingungen zu mesoionischen sechsgliedrigen Malonylheterocyclen reagieren würden. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse der Umsetzung einiger N,N'-Diphenylamidine mit den aktiven Malonestern **2** zu **4 a—f**.

Für den Mechanismus dieser Reaktion — sowie der Umsetzung der 2-Aminopyridine **1** mit **2** — ist das intermediäre Auftreten eines Keten-

* In Formelbild **3a** ergänze man R¹ am quartären N.

⁵ A. R. Katritzky, Chem. and Ind. **1955**, 521.

⁶ A. R. Katritzky und A. J. Waring, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 1544.

⁷ Th. Kappe, P. F. Fritz und E. Ziegler, Mh. Chem. **102**, 412 (1971).

⁸ Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).

⁹ Beispiele für Synthesen mit reaktiven Malonestern siehe bei E. Ziegler, Chimia **24**, 62 (1970).

¹⁰ Zuletzt: E. Ziegler, E. Prewedourakis, H. Wittmann und G. Kollenz, Mh. Chem. **101**, 680 (1970); s. dort zit. Literatur.

Tabelle 1. 4-Oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-1-ium-2-olate aus *N*_α-substit. 2-Aminopyridinen und C₃O₂ bzw. substit. Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern

Nr.	R ¹	R ²	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C. ^a (Umkrist. aus)	Summenformel	Analysc N C H
3 a	C ₆ H ₅	—	60 ^b	239 u. Zers. (<i>N</i>) (Chlorbenzol)	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂	Ber. 11.79 70.62 4.26 Gef. 11.99 70.70 4.31
3 b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	78	241 (<i>P</i>) (Chlorbenzol)	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber. 8.91 76.51 4.46 Gef. 8.87 76.33 4.65
3 c	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	90	257 (<i>P</i>) (Benzol)	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₂	Ber. 8.63 76.81 4.91 Gef. 8.20 76.68 4.80
3 d	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	92	267 (<i>N</i>) (Chlorbenzol)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber. 10.52 Gef. 10.43
3 e	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	82	279—281 (<i>P</i>) (Chlorbenzol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	Ber. 10.00 Gef. 10.09
3 f	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	90	145 (<i>P</i>) (Benzol)	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ ^c	
3 g	2-Pyridyl	C ₃ H ₅	90	241 (<i>P</i>) (Xylol)	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	Ber. 15.72 67.40 4.90 Gef. 15.58 67.61 4.77

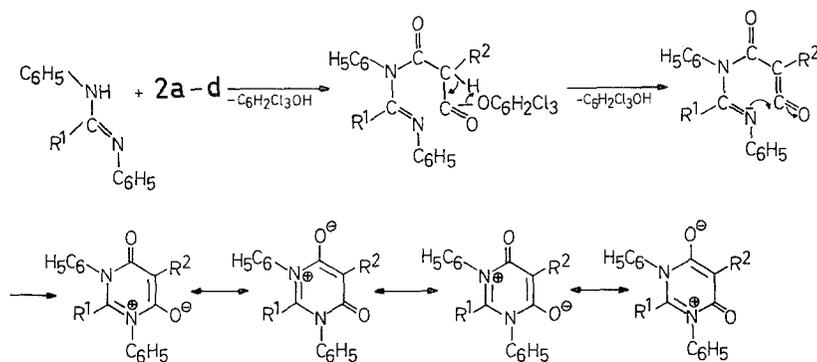
^a Aussehen der Kristalle: *N* = Nadeln, *P* = Prismen, *Pl* = Plättchen. ^b Mit C₃O₂. ^c Analyse siehe ⁷.

Tabelle 2. 4(6)-Oxo-4(6)H-1,3-diphenyl-pyrimidin-1(3)-ium-6(4)-olate aus N,N'-Diphenylamindinen und substit. Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern

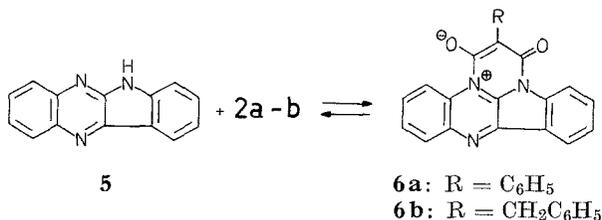
Nr.	R ¹	R ²	Reakt.- Temp., °C	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C ^a (Umkr. aus)	Summenformel	Analysen N C H
4 a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	155	89	293 (Chlorbenzol)	C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	Ber. 6.72 80.70 4.87 Gef. 6.70 80.50 4.91
4 b	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	170	73	268 (Chlorbenzol)	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	Ber. 6.51 80.94 5.12 Gef. 6.47 80.95 5.26
4 c	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	165	90	287 (Chlorbenzol)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	Ber. 7.29 Gef. 6.98
4 d	CH ₃	C ₆ H ₅	190	78	276 (Aceton)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	Ber. 7.91 78.01 5.08 Gef. 7.99 78.07 5.21
4 e	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	180	63	284 (Äthanol)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	Ber. 7.62 Gef. 7.61
4 f	H	CH ₂ C ₆ H ₅	150	71	241 (Chlorbenzol)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	Ber. 7.91 Gef. 8.08

^a Alle Verbindungen kristallisieren aus den angegebenen Lösungsmitteln in Form von Prismen.

carbonsäurederivates (s. Formelschema) anzunehmen. Solche Zwischenstufen hat bereits *E. Ziegler*¹¹ 1955 postuliert und inzwischen bei einer Reihe von Systemen nachweisen können⁹. Kürzlich konnte von *Ziegler* und Mitarb.¹² auch am Beispiel der Cyclisierung des N-deuterierten 2-Aminopyridins mit **2 b** gezeigt werden, daß bei der Freisetzung des Trichlorphenols je ein Proton (bzw. Deuteron) aus dem Malonester **2 b** und dem 2-Aminopyridin beigesteuert wird. Bei der hier besprochenen Synthese der Verbindungen **3** und **4** muß ein Proton zwangsläufig aus der Esterkomponente kommen.



4a — f (R-Schlüssel s. Tab. 2)



Als Beispiel für ein cyclisches, kondensiertes Amidin sei noch das Indophenazin (**5**) angeführt. Auch **5** gibt mit den Malonestern **2 a** und **2 b** entsprechende zwitterionische Verbindungen **6 a** und **6 b**, welche intensiv gefärbt sind (s. Exper. Teil). Längeres Erhitzen von **6 a** und **6 b** in Alkoholen führt zur Rückbildung von Indophenazin (**5**) und des entsprechenden Malonesters. Auch durch trockenes Erhitzen auf über 250° wird aus **6 a** und **6 b** Indophenazin freigesetzt, während der Malonylteil des Moleküls unter diesen Bedingungen zur Entstehung von Verkohlungsprodukten Anlaß gibt.

¹¹ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

¹² *E. Ziegler*, *H. Sterk* und *W. Steiger*, Mh. Chem. **101**, 762 (1970).

Die bicyclischen mesomeren Betaine **3 a—g** zeigen eine intensive gelbe Farbe, während die monocyclischen Derivate (**4**) teilweise nur sehr schwach gelb sind (**4 d** und **e** sind praktisch farblos). Die IR-Spektren der Verbindungen **3**, **4** und **6** sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Es ist auffallend, daß die Verbindungen **3** (und **6**) im C=O-Absorptionsbereich zwei intensive Bandengruppen aufweisen, während die monocyclischen Zwitterionen **4** nur eine breite Absorption bei 1630—1660/cm mit einer Schulter bei etwa 1680/cm zeigen. Die Ursache hierfür könnte darin liegen, daß die beiden Sauerstofffunktionen in **4** auf Grund der identischen N-Substituenten gleichwertig sind, was bei den Verbindungen **3** und **6** nicht der Fall ist. Die NMR-Spektren entsprechen den Erwartungen (s. Exper. Teil). Erwähnenswert erscheint die Lage des Protons in 2-Stellung des Pyrimidiniumkerns von **4 f** bei $\delta = 9.4$ pm.

Tabelle 3. IR-Spektren der Verbindungen **3**, **4** und **6** in KBr

Nr.	C=O		C=O ^a	C=C + Aromat	
3 a	1710 sh	1700 s	1685—1640 s	1620 s	1595 m
3 b		1680 s	1645—1625 s	1620 s	1595 m
3 c	1700 sh	1690 s	1660—1630 s	1620 s	1590 m
3 g	1700 sh	1685 s	1670—1630 s	1620 s	1590 m
4 a			1680 sh	1660—1630 s	1590 m
4 b			1680 sh	1655—1630 s	1590 m
4 d			1670 sh	1655—1630 s	1590 m
4 e			1680 m	1655—1635 s	1590 m
4 f			1685 sh	1675—1650 s	1595 m
6 a		1685 m	1655 s	1610 s	1580 m
6 b		1680 m	1655 s	1610 s	1580 m

^a In diese sehr intensiven und breiten Banden fallen wahrscheinlich auch C=C- und C=N-Absorptionen.

Die Mehrzahl der mesoionischen Heterocyclen **3** und **4** lagern sich bei erhöhter Temperatur in isomere Verbindungen um. Über diese Umlagerungen sowie die Struktur der dabei erhaltenen Produkte wird in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Herrn Prof. Dr. *E. Ziegler* danken wir für das Interesse an dieser Arbeit und ihre weitreichende Förderung. Für die Unterstützung durch die J. R. Geigy AG, Basel, sind wir zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. *4-Oxo-1-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium-2-olat (3 a)* aus *2-Phenylaminopyridin (1 a)* und C₃O₂

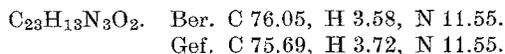
Die Lösung von 0.01 Mol **1 a** in 100 ml Äther wird bei — 15° mit 0.01 Mol C₃O₂ versetzt und 24 Stdn. bei 5° verwahrt. Das abgeschiedene Produkt wird mit Äther digeriert und aus Chlorbenzol umkristallisiert (s. Tab. 1; IR: Tab. 3).

2. *Reaktion von 2-Aminopyridinen bzw. N,N'-Diphenylamidinen mit Malonsäure-bis-2.4.6-trichlorphenylestern*

0.01 Mol der Ausgangsverbindung wird mit 0.01 Mol **2** (a—d)^s 10 Min. erhitzt. Die Reaktionstemperatur beträgt 160° bei den 2-Aminopyridinen **1 a—c**; für die N,N'-Diphenylamide ist die jeweilige Reaktionstemperatur in Tab. 2 angegeben. Der Reaktionsansatz kristallisiert beim Anreiben mit Diäthyläther. Die Umkristallisation erfolgt aus den in Tab. 1 und 2 angegebenen Lösungsmitteln.

3. *3-Oxo-2-phenyl-3a,8-diaza-12b-azonia-benz[e]acephenanthrylen-1-olat (6 a)*

0.01 Mol Indophenazin (**5**) wird mit 0.01 Mol **2 a** 10 Min. auf 235° erhitzt. Nach dem Anreiben mit Äther kristallisiert man aus Chlorbenzol um; Ausb. 51% d. Th. Dunkelgrüne, fast schwarze Nadeln, Schmp. 288°. Die Lösung von **6 a** in Xylol ist blaugrün, in DMF violett. IR s. Tab. 3.



4. *2-Benzyl-3-oxo-3a,8-diaza-12b-azonia-benz[e]acephenanthrylen-1-olat (6 b)*

Wie voranstehend beschrieben aus **5** und **2 b** bei 220° in 63proz. Ausb. Dunkelrote Nadeln aus Toluol, Schmp. 249—251°. **6 b** löst sich in Xylol mit blauer, in DMF mit weinroter Farbe. IR s. Tab. 3.



5. *Rückspaltung von 6 a bzw. 6 b*

a) Aus **6 a** bzw. **6 b** wird **5** in siedendem 1-Butanol relativ rasch (5 bis 10 Min.) zurückgebildet; mit Äthanol ist eine längere Reaktionszeit erforderlich, Zusatz eines Tropfens HCl beschleunigt die Spaltung. In jedem Fall läßt sich neben der quantit. Bildung von **5** die Entstehung der entsprechenden Ester der Phenyl- bzw. Benzylmalonsäure gaschromatographisch nachweisen.

b) Nach dem trocknen Erhitzen von **6 a** bzw. **6 b** auf 290—300° läßt sich aus dem Rückstand Indophenazin (**5**) in guter Ausb. heraussublimieren.

6. *NMR-Spektren in DMSO-d₆ (ν-Werte in ppm)*

3 a: 4.95 s (olefin. H in Stellung 3); 6.8 dd, $J = 9 + 1.5$ c/s (ortho-Anilin-H); 7.25—8.30 m (Aromat + Pyrid.); 9.15 dd (1H-Pyrid.).

3 c: 3.86 s (—CH₂—); 6.9 dd, $J = 9 + 1.5$ c/s (ortho-Anilin-H); 7.2 bis 8.3 m (Aromat + Pyrid.); 9.25 dd (1H-Pyrid.).

4 d: 1.92 s (CH₃); 7.0—7.9 m (15 aromat. H).

4 e: 1.88 s (CH₃); 3.61 s (—CH₂—); 7.0—7.6 m (15 aromat. H).

4 f: 3.68 s (—CH₂—); 7.0—7.6 m (15 aromat. H); 9.4 s (H in 2-Stellung des Pyrimidiniumkernes).