

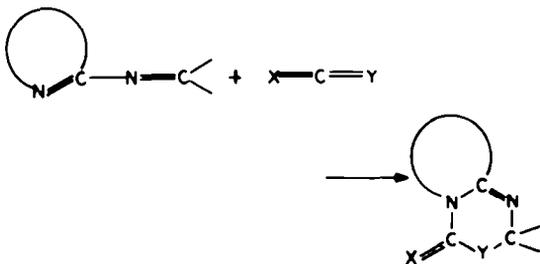
CYCLOADDITIONEN N-PYRIDYL(2)-SUBSTITUIERTER AZOMETHINE MIT HETEROKUMULENEN

JÜRGEN BÖDEKER* und KLAUS COURAULT
 Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin, DDR

(Received in Germany 14 April 1977; Received in the UK for publication 11 July 1977)

Abstract—N-Pyridyl(2)-substituted azomethines react with phenylisocyanate, diphenylketene and diphenylcarbodiimide to 2+2- or 4+2-cycloadducts. The structures of cycloadducts are confirmed by IR-, NMR- and mass spectra; the routes of their formation are discussed.

N-Heteroaromaten mit α -ständiger N=C-Doppelbindung sind als potentielle Heterodiene mit Befähigung zur 4+2-Cycloaddition anzusehen. Aus den bisher bekannt gewordenen Beispielen geht hervor, dass sich das im Schema hervorgehobene Strukturelement gegenüber Heterokumulenen wie ein 1,3-Diazadien verhalten kann.



So cyclodimerisieren Pyridyl(2)-isothiocyanat,¹ Pyridyl(2)-isocyanat² und Pyridyl(2)-substituierte Carbodiimide³ sehr leicht zu Pyrido[1,2-a]triazinen. Analog verhalten sich Isocyanate mit Thiazoly(2)-, Benzthiazoly(2)-² und 1,3,4-Oxadiazoly(2)-resten.⁴ Wie Sakamoto und Mitarbeiter fanden, zeigen auch Azomethine verschiedener 2-Amino-N-heterocyclen bei Reaktionen mit Diphenylketen diesen Heterodiencharakter.^{5,6} Wir wollen in dieser Arbeit über Untersuchungen zum Cycloadditionsverhalten von Azomethinen des 2-Amino-pyridins gegenüber verschiedenen Heterokumulensystemen berichten.

Reaktionen mit Phenylisocyanat

Lässt man die Azomethine 1 mit überschüssigem Phenylisocyanat einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, so erhält man ausschliesslich die gelben Pyridotriazine 2.[†] Die Struktur dieser Cycloaddukte konnte eindeutig durch Massen-, IR- und ¹H-NMR-Spektren gesichert werden (Einzeldaten siehe experimenteller Teil). Typisch sind die bei 1715 cm⁻¹ liegenden $\nu_{C=O}$ -Banden im IR-Spektrum, die gegen eine Diazetidionstruktur für 2 sprechen, sowie die NMR-Absorption des Methinprotons als Singulett, die das Vorliegen in der angegebenen tautomeren Form beweist.

[†]Während unserer Untersuchungen fanden wir in einer kürzlich publizierten Arbeit von Kato die Verbindung 2a.⁷ Sie wurde auf gleichem Weg unter ähnlichen Bedingungen erhalten und stimmt in ihren physikalischen Daten weitgehend mit der von uns erhaltenen Verbindung überein.

Die durch die Cycloaddition eintretende Änderung der Bindungsverhältnisse im Pyridinring ("partielle Entaromatisierung") äussert sich in einer signifikanten Hochfeldverschiebung des C5-Protons vom Pyridinring in den Bereich unterhalb 6 ppm der δ -Skala.

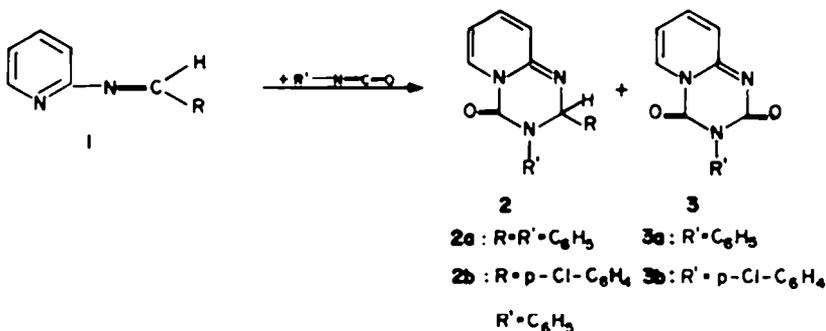
Überraschend ist die Instabilität der Pyridotriazine 2. Schon beim Lösen in CCl₄ oder Benzol zerfallen sie teilweise in die Ausgangskomponenten, was IR-spektroskopisch am allmählichen Auftreten der $\nu_{N=C=O}$ -Bande gut zu verfolgen ist. Die Gleichgewichtslage wurde mit Hilfe der Isocyanatbande im IR-Spektrum bei 20°C in Benzol quantitativ bestimmt. Nach ca. 50 Stunden ist Gleichgewichtseinstellung erfolgt; die Zerfallskonstanten betragen für 2a 9×10^{-2} und für 2b 1.4×10^{-1} Mol/l.

Führt man die Reaktionen der Schiffschen Basen 1 mit Phenylisocyanat in indifferenten Lösungsmitteln bei höherer Temperatur durch, so ändert sich das Bild (vgl. Formelschema mit Tabelle 1). Während in siedendem Toluol aus 1a und Phenylisocyanat 2a und 3a nebeneinander entstehen, wird in dem höher siedenden Mesitylen nur noch 3a erhalten. Auch die "direkte" Umwandlung 2a \rightarrow 3a lässt sich durch Kochen von 2a in Mesitylen realisieren. Dieses Pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-2,4-dion wurde bereits von Gizycki und Oertel auf anderem Weg dargestellt² und ist als 4+2-Cycloadditionsprodukt des Pyridyl(2)-isocyanats (1,3-Diazadien) mit Phenylisocyanat (Dienophil) anzusehen. Die anderen in die Reaktion eingesetzten Azomethine 1 ergeben mit Phenylisocyanat unter diesen Bedingungen ebenfalls die Verbindung 3a; mit *p*-Chlor-phenylisocyanat erhält man hingegen das Pyridotriazin 3b.

Die Zusammenfassung aller Ergebnisse führt zu folgender Interpretation (siehe Reaktionsschema): Bei der Reaktion Pyridyl(2)-substituierter Azomethine mit Phenylisocyanat konkurrieren sowohl die 4+2- als auch die 2+2-Cycloaddition. Unter milden Bedingungen dominiert die 4+2-Addition (Bildung von 2, kinetische Kontrolle). Bei höheren Temperaturen entsteht primär das 2+2-Cycloaddukt (Diazetidion), dessen Spaltung nicht nur die Ausgangsprodukte sondern auch Pyridyl(2)-isocyanat und das jeweilige Benzylidenanilin ergeben kann (die Anile wurden in den Reaktionslösungen nachgewiesen). Das so gebildete Pyridyl(2)-isocyanat geht dann mit Phenylisocyanat eine 4+2-Cycloaddition zu 3a ein.

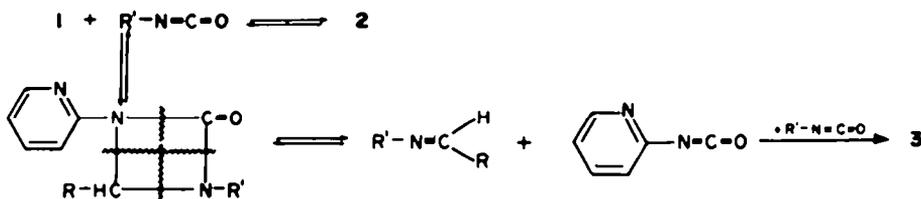
Der endgültige Beweis dieses Reaktionsablaufes gelang mit der Isolierung des Diazetidionons 4, das bei der Umsetzung von 1c mit Phenylisocyanat bei 80°C erhalten wird. 4 lässt sich beim Erhitzen in Mesitylen erwar-

Tabelle 1. Reaktionen Pyridyl(2)-substituierter Azomethine mit Isocyanaten



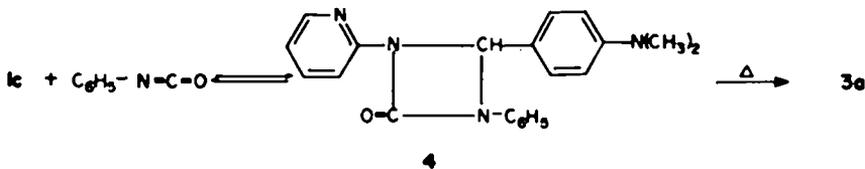
1, R=	R'	Reaktionsbeding.	Cycloaddukt
1a, C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(a)	2a
		(b)	2a + 3a
		(c)	3a
1b, p-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	(a)	2b
		(c)	3a
		(c)	3b
1c, p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	(c)	3a
	p-Cl-C ₆ H ₄	(c)	3b

(a) Raumtemp./ohne Lösungsmittel/Überschuss an Isocyanat; (b) 12 Stdn. Kochen in Toluol/Molverh. 1:1; (c) Kochen in Mesitylen/Molverh. 1:2.



tungsgemäss in 3a umwandeln. Die Struktur dieses Diazetidinsons geht u.a. aus der IR-Carbonyl-absorption bei 1782 cm⁻¹ sowie aus dem Massenspektrum, in dem alle vier möglichen Spaltstücke auftreten, hervor.

gelben 4+2-Cycloaddukte 5. Am Beispiel der Umsetzung von 1a mit Diphenylketen liess sich zeigen, dass bei höheren Temperaturen auch hier die Vierringbildung dominiert. So erhält man beim Kochen der Komponenten



Die Bildung cyclischer 1:1-Addukte aus Azomethinen und Arylisocyanaten ist ungewöhnlich. Häufiger beobachtet man 1:2-bzw. 2:1-Addukte via 1,4-dipolare Cycloaddition.^{8,9} Solche Addukte konnten von uns jedoch in keinem Fall erhalten werden.

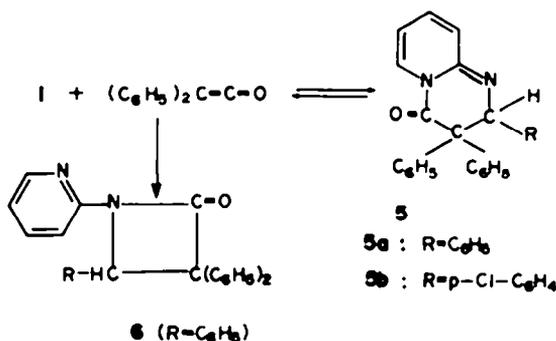
Reaktionen mit Diphenylketen

Ähnlich wie gegenüber Phenylisocyanat verhalten sich die Azomethine 1 bei ihren Reaktionen mit Diphenylketen. Bereits unter milden Bedingungen bilden sich die

[†]Bei der Abfassung des Manuskripts kam uns eine Arbeit von Sakamoto und Mitarbeitern zur Kenntnis, die u.a. die Cycloaddition von Benzyliden-2-aminopyridin mit Diphenylketen beschreibt.⁶ Die japanischen Autoren erhalten zwar ebenfalls die Verbindung 6 (die angegebenen Werte stimmen bis auf die Lage der Carbonylbande mit unseren überein), berichten aber nichts über eine 4+2-Cycloaddition zu 5a.

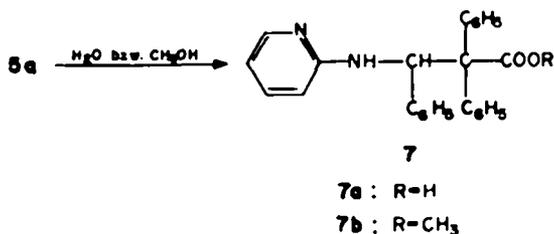
ten oder des Adduktes 5a in Mesitylen das farblose β-Lactam 6.[†]

Die Verbindungen 5 und 6 unterscheiden sich deutlich



in ihren spektroskopischen Daten: Während die CO-Absorption im IR-Spektrum von **5a** und **5b** um 1730 cm^{-1} auftritt, findet man diese für **6** bei 1760 cm^{-1} . In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **5** ist wiederum die charakteristische Hochfeldverschiebung für das C5-Proton des Pyridinrings zu beobachten, wogegen bei **6** alle Pyridinprotonen im normalen Gebiet bei δ -Werten oberhalb 6.9 ppm zu finden sind.

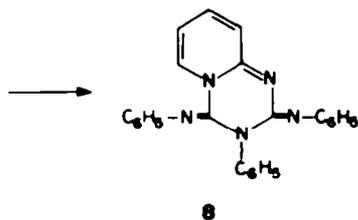
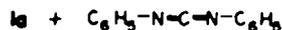
Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone **5** sind solvolytisch leicht spaltbar. Mit Wasser oder Methanol erhält man aus **5a** die β -Aminopropionsäurederivate **7**. Die treibende Kraft für diese Reaktionen dürfte die Rearomatisierungstendenz des Pyridinrings sein, die den Angriff des Nucleophils an der Carbonylgruppe erleichtert.



In den Protonenresonanzspektren beider Solvolysprodukte tritt die erwartete CH-NH-Kopplung auf, die nach dem D₂O-Austausch verschwindet. Die IR-Carbonylbande für **7a** liegt bei 1685 cm^{-1} (**7b**: 1740 cm^{-1}) und spricht gegen eine Betainstruktur der Aminosäure.

Reaktion mit Diphenylcarbodiimid

Bei der Umsetzung des Azomethins **1a** mit Diphenylcarbodiimid in siedendem Benzol konnten wir in geringer Menge das Pyridotriazin **8** isolieren. Diese Verbindung ist als 4+2-Cycloaddukt aus N-Phenyl-N'-pyridyl(2)-carbodiimid und Diphenylcarbodiimid aufzufassen und besitzt ähnliche Eigenschaften wie die kürzlich von uns beschriebenen Dimeren Pyridyl(2)-substituierter Carbodiimide.³



Ihre Entstehung ist auf dem analogen zur Bildung von **3** führenden Weg denkbar: (1) 2+2-Cycloaddition der Komponenten zum Diazetidin; (2) Spaltung in N-Phenyl-N'-pyridyl(2)-carbodiimid und Benzalanilin; (3) 4+2-Cycloaddition des auf diese Weise gebildeten Carbodiimids mit Diphenylcarbodiimid zu **8**. Charakteristisch ist das massenspektrometrische Fragmentierungsverhalten von **8**. Im Zuge einer Retro-Diels-Alder-Spaltung treten als Hauptbruchstücke beide Carbodiimidfragmente auf. Als Nebenweg lässt sich die Folge $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ sowie auch das Bruchstück $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2$ erkennen. Dies befindet sich in voller Übereinstimmung mit den Abbauebenen der beiden bisher von uns synthetisierten Pyridotriazine dieses Typs (vgl. Lit.³).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Boetius-Heiztischmikroskop bestimmt (unkorr.). Zur Aufnahme der Spektren verwendeten wir folgende Geräte: IR: UR-20; $^1\text{H-NMR}$: ZKR-60 (jeweils VEB Carl Zeiss Jena); UV: Beckman DK-2A; MS: VARIAN MAT CH 6 bzw. für Hochauflösung MS 902 S, AEI Manchester. Die NMR-Spektren wurden in CDCl_3 gegen TMS als Standard aufgenommen; die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte (ppm) angegeben. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in KBr (Wellenzahlangaben in cm^{-1}). Angabe der UV-Daten: λ_{max} in nm (lg ϵ).

2H-2,3-Diaryl-pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin-4-on 2

Die Azomethine **1** werden in überschüssigem Phenylisocyanat gelöst (5 mmol/2-3 ml) und mehrere im gut verschlossenen Kolben bei Raumtemp. geführt. Man saugt den Niederschlag ab (**2a**) bzw. fällt das Produkt durch Zugabe der 10fachen Menge Petroläther aus (**2b**). Die Verbindungen werden gründlich mit Petroläther und wenig Äther gewaschen.

2a: gelbe Kristalle (Aceton), F. $97-103^\circ\text{C}$ (Lit.⁷ 90°), 81% Ausb.; $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (301.4) Ber. N, 13.95; Gef. N, 13.76; IR: 1715 (ν_{CO}); NMR: 5.89 (m) 1H (C5-Pyridin), 6.26 (s) 1H (Methinproton), 6.31-7.65 (m) 12H, 7.83 (m) 1H; UV: 240 (4.18), 354 (3.41) in Cyclohexan. Kocht man 0.52 g **2a** 10 h in 5 ml trockenem Mesitylen, so erhält man 0.11 g **3a** (55% Ausb.).

2b: gelbe Kristalle (Aceton), F. $99-102^\circ\text{C}$; 75% Ausb.; $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ (335.8) Ber. N, 12.52; Gef. N, 12.35; IR: 1712 (ν_{CO}); NMR: 5.92 (m) 1H (C5-Pyridin), 6.27 (s) 1H (Methinproton), 6.30-7.67 (m) 11H, 7.86 (m) 1H; UV: 238 (4.18), 356 (3.38) in Cyclohexan; MS: 335 (M^+).

Reaktion in Toluol 5 mmol **1a** und 5 mmol Phenylisocyanat werden in 8 ml trockenem Toluol 12 h zum Sieden erhitzt. Danach wird das ausgefallene **3a** abgesaugt (8% Ausb.). Das Filtrat versetzt man mit 50 ml Petroläther und erhält **2a** (22% Ausb.).

3-Aryl-pyrido[1,2-a]-1,2,5-triazin-2,4-dion 3

5 mmol der Azomethine **1** werden mit 10 mmol Arylisocyanat in 10 ml trockenem Mesitylen 6-12 h am Rückfluss gekocht. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert. Mit Phenylisocyanat erhält man so in jedem Fall **3a** (Ausb. 10-80%, vgl. Tabelle 1). Aus **1c** und *p*-Cl-phenylisocyanat entsteht **3b** (Ausb. 66%). In den Reaktionslösungen konnten die als Nebenprodukte gebildeten Anile dünnschichtchromatografisch (Kieselgel, Laufmittel Benzol/Essigester 1:1) mit Hilfe authentischer Vergleichsverbindungen nachgewiesen werden.

3a: F. ab 220°C Zers. (Lit.² 210°); $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (239.3) Ber. N, 17.38; Gef. N, 17.89; IR: 1690, 1753 (ν_{CO}); UV: 245 (4.20), 333 (3.74) in Methanol.

3b: farbl. Kristalle, F. ab 220°C Zers. (Lit.² 234°); $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2$ (273.7) Ber. N, 15.35; Gef. N, 15.54; IR: 1695, 1755 (ν_{CO}).

1-Phenyl-3-pyridyl(2)-4-(*p*-dimethylamino-phenyl)-1,3-diazetidindin-2-on 4

7 mmol **1c** und 20 mmol Phenylisocyanat werden 20 h unter Feuchtigkeitsausschluss auf 80°C erhitzt. Man nimmt in 10 ml heissem Aceton auf, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Aceton. 0.8 g **4** (33% Ausb.), F. $173-176^\circ\text{C}$ (farbl. Nadeln aus DMF). $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (344.5) Ber. N, 16.27; Gef. N, 16.10; IR: 1782 (ν_{CO}); MS: 344 (M^+), 225 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$), 224 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$), 120 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N-NCO}$), 119 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-NCO}$). 0.1 g **4** werden 4 h in 2 ml trockenem Mesitylen zum Sieden erhitzt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Produkt ist auf Grund des IR-Spektrums mit **3a** identisch.

2H-2-Aryl-3,3-diphenyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on 5

Zu einer Lösung des Azomethins **1** in trockenem Benzol (ca. 1 g in 3 ml) wird bei Raumtemp. die äquimolare Menge Diphenylketen zugesetzt. Nach 2 h werden die Cycloaddukte abgesaugt und aus wenig Aceton umkristallisiert.

5a: gelbe Kristalle, F. $166-168^\circ\text{C}$, 87% Ausb.; $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (376.5) Ber. N, 7.44; Gef. N, 7.19; IR: 1737 (ν_{CO}); NMR: 5.42 (s) 1H (Methinproton), 5.77 (m) 1H (C5-Pyridin), 6.40-7.80 (m) 18H; UV: 252 (4.19), 369 (3.62) in Cyclohexan; MS: 376 (M^+). Beim 2

stündigen Kochen von **5a** in Mesitylen erhält man das β -Lactam **6** (Charakterisierung durch IR-Spektrenvergleich).

5b: gelbe Kristalle, F. 115–116°C, 86% Ausb.; $C_{20}H_{17}ClN_2O$ (411.0) Ber. N, 6.82; Gef. N, 6.54; IR: 1730 (ν_{CO}); NMR: 5.43 (s) 1H (Methinproton), 5.86 (m) 1H (C5-Pyridin), 6.30–7.93 (m) 17H.

1 - Pyridyl(2) - 3,3,4 - triphenyl - azetidin - 2 - on **6**

Jeweils 4 mmol **1a** und Diphenylketen werden **1b** in trockenem Mesitylen am Rückfluss gekocht. Danach fällt man die Verbindung mit der 4 fachen Menge Petroläther aus, saugt ab und wäscht mit Äther. Farbl. Nadeln aus Äthanol, F. 152–154°C (Lit.⁶ 152–153°C), 47% Ausb.; $C_{28}H_{23}N_2O$ (376.5) Ber. N, 7.44; Gef. N, 7.59; IR: 1760 (ν_{CO}); NMR: 6.11 (s) 1H, 6.90–8.10 (m) 18H, 8.20 (m) 1H.

2,2,3 - Triphenyl - 3 - [pyridyl(2) - amino] - propionsäure **7a**

1 mmol **5a** wird 5 h in 80% igem wässrigen Aceton gekocht. Der farbl. Niederschlag wird abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. F. 180–188°C, 87% Ausb.; $C_{28}H_{22}N_2O_2$ (394.5) Ber. N, 7.10; Gef. N, 6.92; IR: 1685 (ν_{CO}); NMR: 5.04 (d) 1H (CH–NH), 6.40–7.80 (m) 18H, 8.50 (m) 2H (C6-Pyridin u. COOH), 11.30 (d) 1H (NH–CH), $J_{CH-NH} = 9$ Hz. Nach Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 11.30 und das Dublett bei 5.04 geht in ein Singulett über.

Methylester 7b. Durch Lösen von **5a** in warmem Methanol und anschließendes Abdunsten des Methanols erhält man **7b** in Form farbl. Kristalle. $C_{27}H_{24}N_2O_2$ (408.5) Ber. N, 6.85; Gef. N, 7.02; IR: 1740 (ν_{CO}); NMR: 3.67 (s) 3H (OCH₃), 5.50 (d) 1H (NH–CH), 6.24 (d) 1H (CH–NH), 6.50–7.40 (m) 18H, 8.11 (m) 1H (C6-Pyridin), $J_{CH-NH} = 9$ Hz. Nach Zugabe von D_2O verschwindet das Signal bei 5.50 und das Dublett bei 6.24 geht in ein Singulett über.

2,4 - Diphenylimino - 3 - phenyl - pyrido[1,2 - a] - 1,3,5 - triazin **8**

Jeweils 7 mmol **1a** und Diphenylcarbodiimid werden **16h** in 3 ml trockenem Benzol am Rückfluss gekocht. Nach dreitägigem Stehen saugt man den gelben Niederschlag ab. F. 263–265°C Zers. (gelbe Nadeln aus DMF), 7% Ausb.; $C_{23}H_{19}N_5$ (389.5) Ber. N, 17.98 Gef. N, 17.79; IR: 1700 ($\nu_{C=N}$); UV: 279 (4.49), 389 (4.02) in Methanol; MS: 389 (M^+), 312 ($M^+ - C_6H_5$), 272 ($M^+ - C_7H_5N_2$), 221 ($312 - C_6H_5N$), 195, 194 (RDA-Produkte).

Danksagungen—Die Autoren möchten sich auch auf diesem Weg bei Fri. Dr. R. Kraft vom Zentralinstitut für Molekularbiologie der Akademie der Wissenschaften der DDR für die Unterstützung bei der Anfertigung und Auswertung der Massenspektren herzlich bedanken.

LITERATUR

- ¹H. M. Blatter und H. Lukaszewski, *Tetrahedron Letters*, 1087 (1967).
- ²U. v. Gizycki und G. Oertel, *Angew. Chem.* **80**, 362 (1968); *Ibid.* **80**, 363 (1968).
- ³J. Bödeker, P. Köckritz und R. Kraft, *Z. Chem.* **17**, noch im Druck.
- ⁴G. Westphal und P. Henklein, *Ibid.* **9**, 425 (1969).
- ⁵M. Sakamoto, K. Miyazawa, K. Yamamoto und Y. Tomimatsu, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **22**, 2201 (1974).
- ⁶M. Sakamoto, K. Miyazawa und Y. Tomimatsu, *Ibid.* **24**, 2532 (1976).
- ⁷T. Kato und S. Masuda, *Ibid.* **23**, 2251 (1975).
- ⁸R. Richter, *Chem. Ber.* **102**, 938 (1969).
- ⁹H. Ulrich, *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*, S. 153, Academic Press, New York-London 1967.