

Zur Kinetik der Bildung von Arylaminomethylenverbindungen aus Triethoxymethan, Arylaminen und CH₂-aciden Verbindungen in einer Dreikomponentenkondensation

β,β-Diacyl-enamine und -enole, 7¹

Georg Uray* und Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 29. September 1980. Angenommen 19. Dezember 1980)

Kinetics of the Three Components Condensation of Triethoxymethane, Aniline and CH₂-Acidic Compounds Forming Arylaminomethylene Compounds

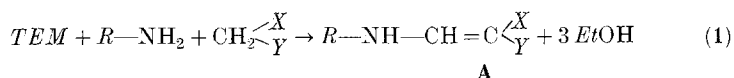
Condensation of triethoxymethane and aniline with dimedone gives 2-anilinomethylene dimedone as the main product. An ¹H-NMR-spectroscopic investigation of the kinetics in chloroform-*d*₁ and methanol-*d*₄ shows different rate determining steps in these solvents. There are two predominant rate determining steps in a complicated multistep reaction sequence.

The initial one involves condensation of aniline with triethoxymethane to form diphenyl formamidine via ethyl phenyl formimidate. The second step involves reaction of the intermediate diphenyl formamidine with dimedone. The rates are strongly dependent upon the nature of the solvent and the concentration of catalytic acid. In methanol the reaction of dimedone with the intermediate diphenyl formamidine is rate determining. For preparative purposes the isolation of the intermediate diphenyl formamidine and the subsequent use of less polar solvents offer an advantage, because the second step is found to be accelerated.

(Keywords: Enaminones; Formimidate; Formamidine)

Einleitung

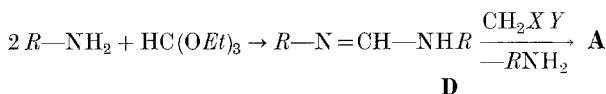
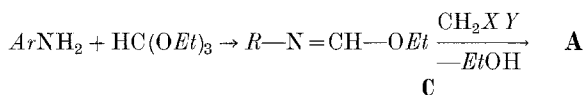
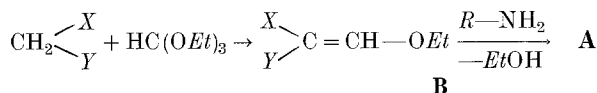
Durch gemeinsame Umsetzung von Triethoxymethan (*TEM*) mit einem primären Amin und einer CH₂-aciden Komponente (X—CH₂—Y) können Aminomethylenverbindungen vom Typ **A** gemäß Bruttogleichung (1) erhalten werden²:



In letzter Zeit ist dieses Reaktionsprinzip vor allem auf eine Reihe cyclischer CH_2 -acidier Komponenten angewandt worden^{1,3}. Die resultierenden Verbindungen sind wertvolle Ausgangsmaterialien der organischen Synthese⁴, einige von ihnen haben bakterizide⁵, fungizide⁶ und psychopharmazeutische⁷ Eigenschaften, und das Strukturelement **A** findet sich auch in Naturstoffen wie dem Gentiocrucin⁸ und dem Oudenon⁹.

Diese 3-Komponentenkondensation (im Folgenden auch kurz 3-CC genannt) erfordert recht unterschiedliche Reaktionsbedingungen; Temperaturen unter 70 °C und eine Reaktionszeit von 1 bis 2 Stunden reichen jedoch in den meisten Fällen zur vollständigen Umsetzung aus. Die Variationsbreite kann durch Zusatz katalytischer Mengen Säure (meist Eisessig) häufig noch beträchtlich erweitert werden¹.

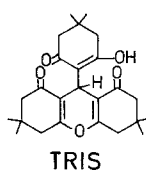
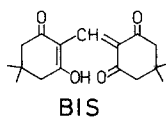
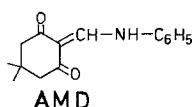
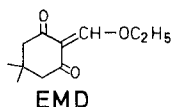
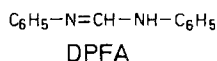
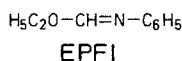
Als Reaktionsmechanismus sind die folgenden drei Reaktionswege vorstellbar:



Eine Reihe der vermuteten Zwischenprodukte (**B**, **C**, **D**) läßt sich nämlich unter ähnlichen Reaktionsbedingungen in die gewünschte Aminomethylenverbindung **A** überführen^{10,11}.

Die folgende Arbeit hat das Ziel, den Reaktionsablauf der 3-CC in quantitativer Weise zu erfassen und den Reaktionsmechanismus möglichst in Hinblick auf eine optimale Reaktionsführung aufzuklären. Die Messung der Reaktionskinetik mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie erwies sich dazu als am geeignetsten.

Als Modell wurde das System Triethoxymethan/Anilin/Dimedon gewählt. Dessen Reaktion zum Anilinomethylen-dimedon verläuft relativ sauber; infolge der Symmetrie von Dimedon können *E/Z*-Isomere nicht gebildet werden. Als einziges bedeutendes Nebenprodukt läßt sich — abhängig von den Reaktionsbedingungen — das bekannte Trisprodukt (*TRIS*, s. Formelschema) isolieren¹².



Verwendete Abkürzungen (s. auch Formelschema)

<i>AN</i>	Anilin (<i>AN</i> · HCl: Anilinhydrochlorid)
<i>TEM</i>	Triethoxymethan (= Orthoameisensäuretriethylester)
<i>DIM</i>	Dimedon (5,5-Dimethylcyclohexan-1,3-dion)
<i>EMD</i>	Ethoxymethylendimedon
<i>EPFI</i>	Ethyl-phenylformimidat
<i>DPFA</i>	Diphenylformamidin
<i>DPFAH⁺</i>	Diphenylformamidinium-ion
<i>AMD</i>	Anilinomethylendimedon
<i>BIS</i>	Methenylbisdimedon
<i>TRIS</i>	s. Formelschema und Lit. ¹²
<i>AcOH</i>	Eisessig

Experimenteller Teil

Die eingesetzten Reagentien wurden vor ihrer Verwendung nach den Angaben von *Roberts* und *DeWolfe*¹³ gereinigt. Dimedon (puriss. p.a.) war von der Fa. Fluka. Die flüssigen Reagentien waren mit Stickstoff gesättigt, die deuterierten Lösungsmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit mittels ¹H-NMR-Spektroskopie: Als Gerät diente ein Varian A-60 A, die Reaktionstemperatur betrug 36 °C. Bei langsamen Reaktionen wurden die NMR-Röhrchen in einem Thermomix 1480 (B. Braun Melsungen AG) thermostatisiert und in gewissen Zeitabständen vermessen. Schnelle Umsetzungen verfolgte man direkt im Gerät. Die Konzentrationsmessung erfolgte durch Signalintegration und Vergleich mit einem inneren Standard. Die Probenbereitung erfolgte durch Herstellung von Stammlösungen mit einer oder mehreren Komponenten, sofern diese bei Raum-

temperatur nur sehr langsam reagierten. Durch Zugabe einer Startkomponente mittels einer Spritze direkt in die Probenröhrchen wurde dann die Reaktion eingeleitet. Die Volumskonzentration aller Reaktionspartner war, wenn nicht anders angegeben, 0,40 *M*, die an Eisessig 0,80 *M*.

Ergebnisse

A. Beschreibung der ^1H -NMR-Spektren

Die günstige Signallage von einzelnen Gruppierungen der Ausgangs-, Zwischen- und Endprodukte ermöglichte trotz oft komplexer Reaktionsgemische die genaue Unterscheidung und Konzentrationsbestimmung praktisch sämtlicher in meßbarer Konzentration vorliegender Komponenten.

Die Erfassungsgrenze war etwa 0,01—0,04 *M* je nach der Protonenanzahl im Signal. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus mindestens zwei Messungen. Gewöhnlich unterschieden sie sich um nicht mehr als 5%.

In Tabelle 1 finden sich die chemischen Verschiebungen der Protonen einiger charakteristischer Gruppierungen der untersuchten Ver-

Tabelle 1. Chemische Verschiebung (δ , ppm) einiger charakteristischer Protonen in CDCl_3

<i>AN</i>	7,28—7,02 (m, 2H); 6,82—6,53 (m, 3H) ^a
<i>AN</i> ·HCl ^b	7,48 (s, 5H)
<i>EPFI</i>	7,70 (s, 1H); 7,45—6,90 (m, 5H)
<i>EtOH</i>	3,67 (q, 2H)
<i>TEM</i>	5,18 (s, 1H); 3,60 (q, 6H)
<i>DPFA</i>	8,05 (s, 1H); 7,40—6,80 (m, 10H) ^c
<i>AMD</i>	12,60 (d, NH) ^d ; 8,50 (d, 1H) ^d ; 7,27 (m, 5H) ^e ; 2,45 und 2,42 (s, je 2H); 1,09 (s, 6H)
<i>TRIS</i>	9,82 (s, 1H); 4,33 (s, 1H); 2,44 (s, 4H); 2,32 (s, 2H); 2,23 (s, 4H); 2,00 (s, 2H); 1,00 (s, 6H); 0,96 (s, 6H)
<i>DIM</i> , Enolform ^f :	9,75 (s, 1H); 5,53 (s, 1H); 2,30 (s, 4H); 1,11 (s, 6H)
<i>DIM</i> , Ketoform ^f :	3,36 (s, 2H); 2,55 (s, 4H); 1,06 (s, 6H)

^a Gruppierung triplett-ähnlich.

^b In *DMSO* (unlöslich in CDCl_3).

^c Bei Zugabe steigender Mengen Eisessig verschiebt sich die Singulettlage kontinuierlich schließlich zu 8,30 ppm¹⁴, während die 10 aromatischen Protonen zu einem Quasi-Singulett bei 7,30 ppm zusammenfallen (*DPFAH*⁺). Die Zugabe von etwa 1,5 Äquivalenten Eisessig ist für eine vollständige Protonierung erforderlich.

^d $J = 13,8 \text{ Hz}$.

^e Dieses Signal ist ähnlich dem von *DPFAH*⁺ (ein Quasi-Singulett) und von letzterem nicht immer zu unterscheiden.

^f Tautomenenverhältnis ohne AcOH 56:44, mit 0,80 *M* Eisessig 68:32 (bei 36°C).

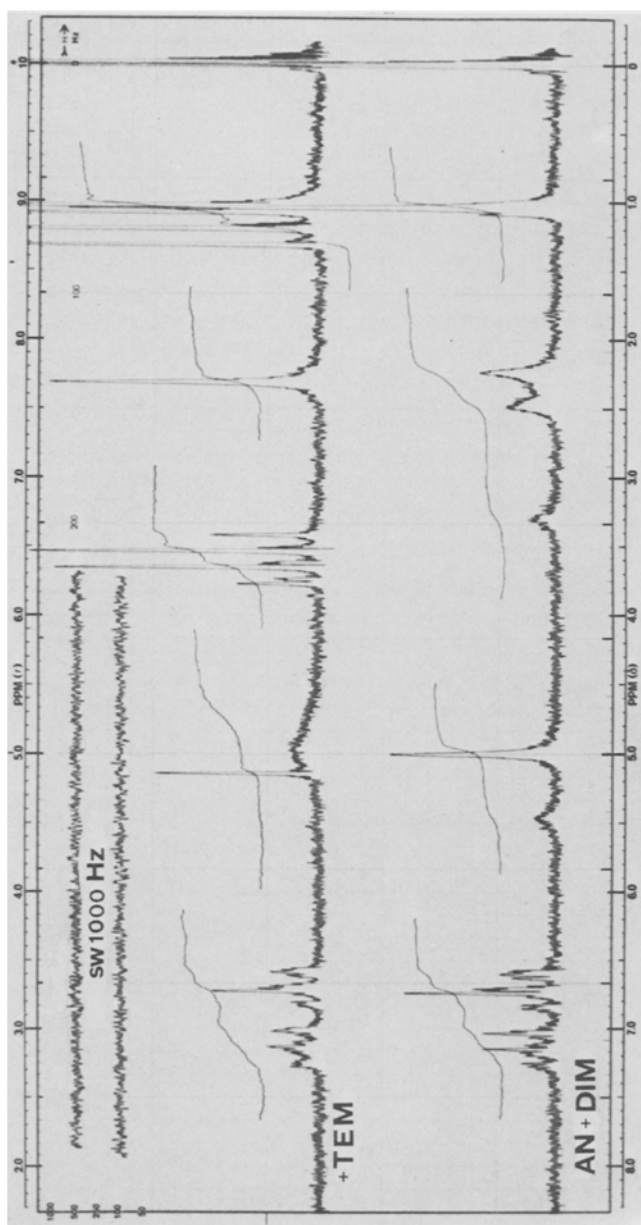


Abb. 1. Vereinheitlichung der Signale für die Keto-Enol-Tautomeren bei der 3-Komponentenkondensation durch Zugabe von Triethoxymethan als Startkomponente zu einer Lösung von Anilin und Dimedon in CDCl_3 bei 36°C

bindungen. In den Reaktionsgemischen ergaben sich dabei manchmal geringe Abweichungen. Die Konzentrationsmessung des Dimedons, das in CDCl_3 als Tautomerengemisch vorliegt (Tabelle 1), wurde durch folgendes Austauschphänomen erleichtert: Bei fast allen beobachteten kinetischen Umsetzungen entsteht im Reaktionsgemisch eine einheitliche Spezies mit einem einzigen Signal (Intensität 4H) anstelle der ursprünglichen getrennten CH_2 -Signale für die Keto- (2,55 ppm) und Enolform (2,30 ppm). Es erfolgt offensichtlich während der Reaktion ein so rascher Tautomerisierungsprozeß, daß Keto- und Enolform NMR-spektroskopisch nicht mehr unterscheidbar sind. Die vollständige Bildung des Dimedon-Anions wird von uns ausgeschlossen, da mit Anilin und Dimedon allein nur eine Verbreiterung der CH_2 -Signale der beiden Tautomeren zu beobachten ist. Der erwähnte Austausch findet erst nach Zugabe des Triethoxymethans statt (Abb. 1). Bei der Reaktion von *TEM* mit Dimedon allein zu *TRIS* findet dieser Austausch hingegen nicht statt (Kap. C).

B. Reaktionsbedingungen

Da sich in Vorversuchen herausstellte, daß die 3-CC nicht nur höherer Ordnung, sondern auch säurekatalysiert verläuft, war es zum Vergleich der Reaktivität notwendig, einheitliche Reaktionsbedingungen einzuhalten. Dazu wurden alle Ausgangsstoffe in 0,40 molarer Konzentration eingesetzt. Die Verwendung der zweifachen Menge an Katalysatorsäure war notwendig, um die Acidität der Reaktionslösung einigermaßen konstant zu halten. Blieb eine Reaktionsmischung nach dreißig Minuten unverändert, wurde sie als nicht reaktiv angesehen.

C. Reaktivität der drei Komponenten als binäre Gemische in CDCl_3 bei 36 °C

1. Eisessig reagiert unter diesen Bedingungen mit keinem der drei Ausgangsstoffe allein.

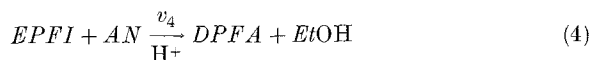
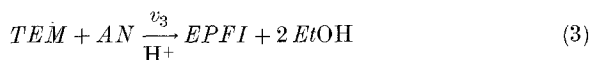
2. Triethoxymethan und Anilin reagieren ohne Säurezusatz nicht; durch Zusatz von Eisessig entsteht binnen weniger Sekunden protoniertes Diphenylformamidin (DPFAH^+). Die Umsetzung läßt sich stöchiometrisch mit Reaktionsschema (2) beschreiben:



v = Reaktionsgeschwindigkeit

Bei einem äquimolaren Ansatz bleibt daher 0,5 mol *TEM* unumgesetzt.

Diese Reaktion wurde von *Roberts* und *DeWolfe* bereits in qualitativer Weise in verdünnten Lösungen UV-spektroskopisch untersucht¹³. Danach entsteht nach Gl. (3) zunächst Ethylphenylformimidat (*EPFI*), das sich in einer raschen Folgereaktion nach Gl. (4) mit einem weiteren Molekül Anilin zu Diphenylformamidin umsetzt. Beide Schritte sind zwar prinzipiell reversibel, das Gleichgewicht liegt aber bei Einsatz vergleichbarer Ausgangskonzentrationen auf der Seite der Reaktionsprodukte.



$v_4 \gg v_3$, v_3 entspricht daher v_2 nach Schema (2). Die Geschwindigkeit dieser Gesamtreaktion sollte vom langsameren ersten Schritt bestimmt sein.

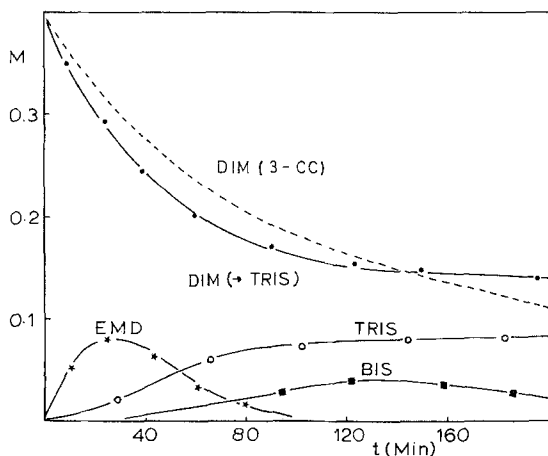
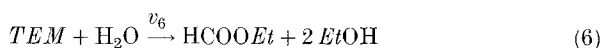
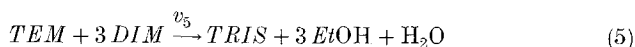


Abb. 2. Stufenweise Bildung von Trisprodukt aus der Reaktion von je 0,40 *M* Triethoxymethan und Dimedon in $CDCl_3$ /0,80 *M* Eisessig bei 36 °C. Die strichlierte Kurve *DIM* (3-CC) stellt hingegen die Abnahme der [*DIM*] unter den Bedingungen der 3-CC dar

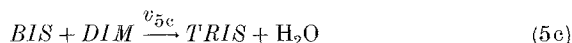
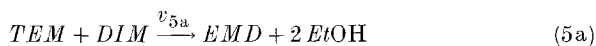
3. Anilin und Dimedon setzen sich auch in Gegenwart von Essigsäure unter den gegebenen Bedingungen nicht um (etwa zum Anil).

4. Triethoxymethan und Dimedon geben zwar ohne Katalysator keine, nach Zusatz von Eisessig aber eine recht komplexe Reaktion (Abb. 2). Das eingesetzte Dimedon ist nach etwa 60 Minuten zur Hälfte, nach etwa 300 Minuten zu 75% verbraucht. Nach 24 Stunden ist das gesamte Dimedon aus dem Spektrum verschwunden, während etwa ein

Drittel des Orthoameisensäureesters unumgesetzt zurückgeblieben ist. Die Produktanalyse zeigt, daß als Hauptprodukte bei dieser Reaktion aus drei Molekülen Dimedon und einem Molekül Orthoformat das Trisprodukt *TRIS*¹² sowie Ameisensäureethylester entstehen (Gl. 5 und 6).



Die Bildung von Ethylformiat ist also als Folgereaktion von Gl. (5) anzusehen. Diese dreifache Umsetzung von Dimedon mit Triethoxymethan sollte mindestens dreistufig verlaufen. Man kann sich vorstellen, daß zunächst nach Gl. (5a) in einer 1:1-Reaktion Ethoxymethylendimedon (*EMD*) entsteht, das sich in weiterer Folge nach Gl. (5b) zum 2:1-Produkt *BIS* und schließlich nach Gl. (5c) zum 3:1-Produkt *TRIS* umsetzt. Beide Zwischenprodukte sind bisher unbekannt.



Tatsächlich kann man im NMR-Spektrum die Bildung von Zwischenprodukten feststellen. Gleich nach Reaktionsbeginn beobachtet man das Auftreten neuer Signale bei $\delta = 8,03$ ppm (s, 1H); 4,36 ppm (q, 2H); 2,36 ppm (s, 4H); 1,47 ppm (t, 3H). Anhand eines literaturbekannten Vergleichswertes¹⁵ wird dieses Spektrum dem Ethoxymethyldimedon (*EMD*) zugeschrieben. Nur die beiden Methylgruppen in 5-Stellung des Zwischenproduktes sind von ihrer Umgebung nicht zu unterscheiden. Nach etwa 20 min verkleinert sich dieses Spektrum gegenüber den sonstigen Signalen und verschwindet schließlich nach etwa 100 min (Abb. 2). Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch die Bildung eines weiteren, relativ schwachen Singulett (Intensität max. 0,1H) bei 7,62 ppm zu beobachten, das ebenfalls gegen Ende der Reaktion verschwindet. Anhand von Vergleichsdaten¹⁶ für ähnliche =CH-Brücken wird hier auf das Vorliegen des Bisproduktes *BIS*

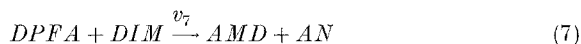
geschlossen (Gl. 5b). Die Teilreaktionen (5a), (5b) und (5c) verlaufen also etwa mit vergleichbarer Geschwindigkeit.

Die Rolle der Bildung von *TRIS* als Nebenprodukt der 3-Komponentenreaktion soll später diskutiert werden.

D. Umsetzung möglicher Zwischenprodukte der 3-CC mit Dimedon

Die außerordentlich rasche Reaktion von Anilin und Triethoxymethan in saurer Lösung zu *DPFA* läßt vermuten, daß dieses (Gl. 4) oder dessen Vorprodukt *EPFI* (Gl. 3) als Zwischenprodukte für die 3-CC in Frage kommen. Zum Vergleich der Reaktivität dieser beiden Verbindungen gegenüber Dimedon wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

1. N,N'-Diphenylformamidin und Dimedon (je 0,20 *M*) reagieren auch ohne Säurezusatz mit hoher Geschwindigkeit:



Trägt man den reziproken Wert der Konzentration an Dimedon oder *DPFA* gegen die Zeit auf, ergibt sich bis zu 85% Umsatz eine gute Linearität. Diese Reaktion folgt also einem Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung

$$v_7 = k_7[DPFA][DIM]$$

mit der experimentell ermittelten Geschwindigkeitskonstanten $k_7 = 2,3 \cdot 10^{-2} M^{-1} s^{-1}$. Bei einer Ausgangskonzentration von 0,20 *M* ergibt sich so eine Halbwertszeit von 3,6 min (diese und die folgenden *k*-Werte sind in Tab. 2 zusammengefaßt). Bei dieser Reaktion liegt *DPFA* nach den NMR-Daten nicht oder nur zu einem geringeren Teil in der protonisierten Form *DPFAH*⁺ (pK_a 6,31 in Wasser bei 25 °C) vor. Daher sollte auch der Reaktionspartner Dimedon (pK_a 5,20 in Wasser bei 25 °C) weitgehend undissoziiert vorliegen. Die unerwartet rasche Reaktion in Chloroform stand im Gegensatz zu unserer experimentellen Erfahrung, daß sich Diphenylformamidin in Ethanol mit CH₂-aciden Verbindungen unter diesen milden Bedingungen keineswegs so rasch zu Anilinomethylenverbindungen umsetzen läßt. Es wurde daher der gleiche Versuch in Acetonitril und Methanol durchgeführt. Tatsächlich ergibt sich in Acetonitril nur eine leichte Verzögerung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der in Chloroform, in Methanol ist diese hingegen um etwa das Dreißigfache verlangsamt (Tab. 2).

Tabelle 2. *NMR-spektroskopisch ermittelte Geschwindigkeitskonstanten*
2. Ordnung (36 °C)

Gl.	Edukt	Produkt	Lösungsmittel	$10^3 k$ $M^{-1} s^{-1}$
(7)	<i>DPFA</i> + <i>DIM</i>	<i>AMD</i>	$CDCl_3$	23
			CH_3CN	16
			CD_3OD	0,8
			$CDCl_3/0,80 M AcOH$	0,94
(8)	<i>EPFI</i> + <i>DIM</i>	<i>AMD</i>	$CDCl_3$	4,17 ^a
(9) ^b	<i>TEM</i> + <i>DPFAH</i> ⁺ + 2 <i>DIM</i>	<i>AMD</i>	$CDCl_3/0,80 M AcOH$	0,99

^a Durch Säurezusatz beschleunigt.^b Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt $v = k[DIM][DPFAH^+]$.

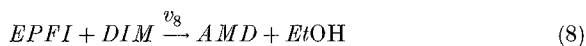
Etwa die gleich geringe Reaktionsgeschwindigkeit wie in alkoholischer Lösung mißt man in Chloroform bei der Umsetzung von Diphenylformamidin mit Dimedon in Gegenwart von Eisessig. Hier ist die beobachtete Stöchiometrie ähnlich der in Gleichung (7), nur liegt in saurer Lösung das Amidin in der protonierten Form *DPFAH*⁺ vor.

Welche Konsequenzen ergeben sich dadurch für einen Reaktionsmechanismus?

Die Inhibierung der Reaktion durch überschüssigen Eisessig spricht für die Addition von Dimedon an *DPFA* oder *DPFAH*⁺ im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

In diesem Fall ergeben sich für die Addition vier mögliche Varianten, da Dimedon im Prinzip als Enol und als Anion und Diphenylformamidin als Neutramolekül und als Kation reagieren kann. Auf Grund der verzögerten Umsetzung in Chloroform/Eisessig kann man wohl die Addition von Enol an *DPFAH*⁺ ausschließen. In diesem Medium ist sowohl die Konzentration an Enol als auch *DPFAH*⁺ erhöht (s. Tab. 1, Fußnoten ^c und ^f).

2. Ethyl-phenylformimidat und Dimedon reagieren in $CDCl_3$ auch ohne Säurezusatz unter Ethanolabspaltung ebenfalls nach einem Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung zu Anilinomethyldimedon (Gl. 8).



$$v_8 = k_8[EPFI][DIM]$$

Die Geschwindigkeitskonstante ist 5,5mal geringer als die der entsprechenden Umsetzung von *DPFA* und 4,5mal rascher als die

Reaktion von $DPFAH^+$ mit Dimedon (Tab. 2). Durch Zusatz von Eisessig kann man die Reaktion des Imidoesters etwas beschleunigen, die Kinetik wird dadurch aber nicht mehr einfach auszuwerten. Hier spielt offensichtlich der Anteil an enolisiertem Dimedon eine Rolle. Er ist in saurer Lösung höher als in $CDCl_3$ allein (s. NMR-Daten), und die Geschwindigkeitsrate sollte durch den Anteil an Enolform bestimmt sein.

Es tritt hier also der gegenteilige Effekt von dem bei der Reaktion von $DPFA$ mit Dimedon in saurer Lösung ein. Das Imidat würde also unter diesen Bedingungen zu einem potentiellen Konkurrenzzwischenprodukt während der 3-Komponentenkondensation. Wie aber ein Versuch zeigt, reagiert eine äquimolare Mischung von Anilin und $EPFI$ schon in Gegenwart von 0,2 Äquivalenten Eisessig unmeßbar schnell nach Gl. (4) zu $DPFA$. In Gegenwart von Anilin würde also bei gleichzeitigem Vorhandensein von Dimedon das Imidat immer bevorzugt mit ersterem reagieren.

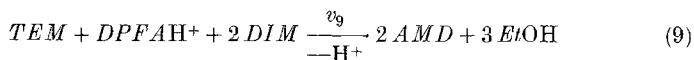
E. 3-Komponentenkondensation

Je 0,27 M^* Triethoxymethan, Anilin und Dimedon reagieren mit bzw. ohne Säurezusatz unterschiedlich.

3-CC mit Säurezusatz

Mit 0,80 M Eisessig entsteht zunächst wie auch in Abwesenheit der CH_2 -aciden Komponente praktisch augenblicklich $DPFAH^+$ (Gl. 2), das sich dann in einer langsameren Reaktion mit Dimedon zu Anilino-methyldimedon umsetzt.

Die langsamere Reaktion kann kinetisch in derselben Weise hinsichtlich $DPFAH^+$ und Dimedon behandelt werden wie die Umsetzung der isolierten Komponenten. Trägt man die reziproke Amidinkonzentration gegen die Zeit auf, erhält man eine lineare Beziehung mit einer Steigung $k_9 = 9,9 \cdot 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$. Ein Vergleich mit der Geschwindigkeitskonstanten in Chloroform/Eisessig zeigt, daß die Geschwindigkeitsgleichung der 3-Komponentenkondensation offensichtlich ident mit der Reaktion dieser beiden Komponenten ist (Tab. 2).



$$\text{aber: } v_9 = k_9 [DPFAH^+] [DIM]$$

* Die geringe Löslichkeit des Reaktionsgemisches erforderte in einigen Fällen die Verringerung der Startkonzentrationen. Die molare Konzentration an Eisessig wurde aber immer beibehalten.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist also die Reaktion von Diphenylformamidin mit Dimedon nach Gl. (7). Das dabei freierwerdende Anilin reagiert mit Orthoester in einer raschen Folgereaktion immer wieder nach.

Eine analoge Auftragung von $1/[DIM]$ gegen die Zeit ergibt mit $4,7 \cdot 10^{-4} M^{-1} s^{-1}$ etwa den halben Wert. Dies wäre auf Grund der Stöchiometrie bei einer sauberen Gesamtreaktion nach Gl. (9) zu erwarten. Die relativ gute Übereinstimmung mit der Amidinauftragung ist aber insofern erstaunlich, als auf Grund der erwähnten Nebenreaktion von Orthoester und Dimedon zum Trisprodukt das Verhältnis Dimedon:Diphenylformamidin etwas verändert sein sollte. Die NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute an Anilinomethyldimedon beträgt 86% d. Th.

Die relativ hohe Umsetzung in Richtung des gewünschten Produktes ist bemerkenswert, da die Reaktion von Orthoester allein mit Dimedon ebenfalls mit vergleichbarer Geschwindigkeit ablaufen sollte. Wir haben zum Vergleich unter Verwendung von $k_9/2$ und einer Ausgangskonzentration von $0,40 M$ für alle drei Komponenten einen theoretischen Kurvenverlauf für den Verbrauch von Dimedon (ohne Nebenreaktion) berechnet und in Abb. 2 eingezeichnet. Wenngleich die Konzentrationsverhältnisse hinsichtlich Triethoxymethan bei der Bildung von Trisprodukt nicht ident sind mit denen bei der 3-Komponentenkondensation [die Hälfte des eingesetzten Orthoesters reagiert bei der 3-CC nach Gl. (2) unmittelbar zu protonisiertem Diphenylformamidin], sollte die Trisproduktbildung doch eine bedeutendere Konkurrenzreaktion darstellen. Eine Erklärung für die relativ zu hohe Ausbeute könnte darin liegen, daß ein Teil des Zwischenproduktes Ethoxymethyldimedon (Gl. 5a) nicht zu *TRIS* weiterreagiert (Gl. 5b, c), sondern durch neugebildetes Anilin (Gl. 7) nach Gl. (10) zu Anilinomethyldimedon abgefangen wird.



Dadurch entsteht weniger Trisprodukt als erwartet.

3-CC ohne Säurezusatz

In Chloroform setzen sich Triethoxymethan, Anilin und Dimedon direkt im Verhältnis 1:1:1 ohne NMR-spektroskopisch nachweisbares Zwischenprodukt zu Anilinomethyldimedon nach Gl. (1) um.

Dabei ist anfangs die Reaktionsgeschwindigkeit größer als im sauer katalysierten Fall, sie nimmt aber nach einem höheren Zeitgesetz ab (Abb. 3). Die 1H -NMR-spektroskopisch bestimmte Endkonzentration an *AMD* beträgt jetzt 95% d. Th., das Ende der Umsetzung ist aber erst

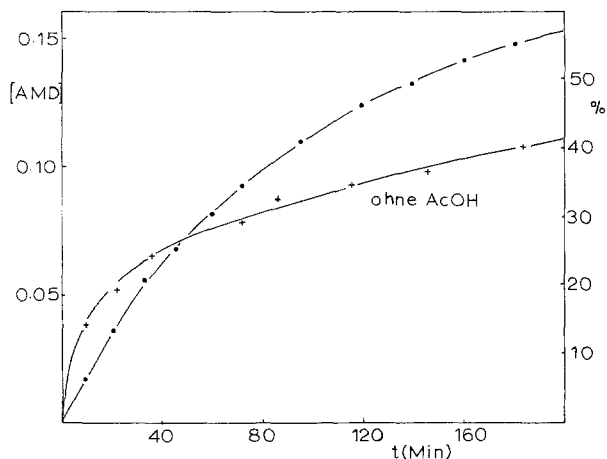


Abb. 3. Bildung von Anilinomethylen-dimedon durch 3-Komponenten-kondensation ohne und mit Eisessigkatalyse in CDCl_3 bei 36°C ($[\text{AN}]_0 = [\text{DIM}]_0 = [\text{TEM}]_0 = 0,27 \text{ M}$)

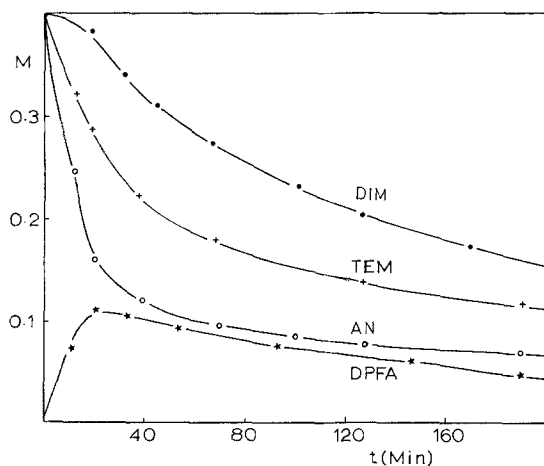


Abb. 4. 3-Komponentenkondensation von Triethoxymethan, Anilin und Dimedon in CD_3OD mit Bildung von Diphenylformamidin als Zwischenprodukt bei 36°C ($[\text{AN}]_0 = [\text{DIM}]_0 = [\text{TEM}]_0 = 0,40 \text{ M}$)

nach der etwa drei- bis vierfachen Reaktionszeit erreicht (in der Abb. 3 sind nur 60% der Reaktion eingezeichnet).

Führt man die gleiche Reaktion ebenfalls ohne Säurezusatz in alkoholischer Lösung durch, so ergibt sich ein völlig unterschiedliches Bild (Abb. 4). Es entsteht Diphenylformamidin als Zwischenprodukt, und alle drei Komponenten werden unterschiedlich schnell umgesetzt.

Durch die im Einzelversuch festgestellte Verzögerung der Reaktion von *DPFA* und Dimedon in Methanol gegenüber Chloroform (Tab. 2) ist die Erklärung für diesen unterschiedlichen Reaktionsablauf gegeben: In Chloroform tritt Diphenylformamidin zwar ebenfalls als Zwischenprodukt auf, die Folgereaktion mit Dimedon ist hier aber so rasch, daß es unmittelbar wieder verbraucht wird.

Diskussion

Obgleich mehrere Reaktionswege zum Anilinomethyldimedon führen können, ist beim untersuchten System der über das Diphenylformamidin verlaufende kinetisch bei weitem bevorzugt. Wohl reagiert prinzipiell auch das Ethyl-N-phenylformimidat mit dem Dimedon mit vergleichbarer Geschwindigkeit, es reagiert aber noch viel rascher mit Anilin, solange sich katalytische Mengen an Säure in Lösung befinden. Und als solche Säure kann die in der 3-CC eingesetzte 1,3-Dionkomponente angesehen werden (Dimedon: pK_a 5,2, Essigsäure: 4,7). Solange sich also in Lösung noch freies Anilin befindet, wird Ethyl-N-phenylformimidat nicht mit dem 1,3-Diketon zu *AMD*, sondern mit Anilin zum Diphenylformamidin reagieren.

Der Weg über das Ethoxymethyldimedon zu Anilinomethyldimedon ist sicherlich nicht die Hauptreaktion, da sich der Orthoester in saurer Lösung mit dem Anilin viel rascher als mit dem 1,3-Diketon umsetzt. Der praktisch immer vorhandene Überschuß an *TEM* und Dimedon gegenüber Anilin (wegen der 2:1 Stöchiometrie bei der Bildung von Amidin) eröffnet jedoch die interessante Möglichkeit einer Seitenreaktion. Dabei entsteht über Ethoxymethyldimedon ebenfalls das gewünschte Anilinomethyldimedon mit dem bei der Reaktion von Diphenylformamidin mit Dimedon kontinuierlich freiwerdenden Anilin.

Bei der nicht durch zusätzliche Essigsäure katalysierten 3-CC in Chloroform scheint ^1H -NMR-spektroskopisch kein Zwischenprodukt auf, welches Aufschluß über den Reaktionsverlauf geben könnte. Die unerwartet langsame Reaktion von Diphenylformamidin mit Dimedon in Methanol im Vergleich zu Chloroform bietet jedoch die Möglichkeit, durch die Änderung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes auch hier den Beweis für die intermediäre Bildung von Diphenylformamidin zu erbringen: Durch die Verzögerung der Folgereaktion in Methanol kann *DPFA* als Zwischenprodukt sichtbar gemacht werden. Damit ist auch für die nicht durch Eisessig katalysierte Reaktion der Weg über das Diphenylformamidin als bevorzugt anzusehen.

Für die präparative Durchführung der 3-CC ergeben sich aus dieser Untersuchung folgende Konsequenzen: Die Reaktion ist vorzugsweise

in einem aprotischen Lösungsmittel durchzuführen und der gebildete Alkohol abzudestillieren. Ein Säurezusatz ist nicht zwingend notwendig, weil dadurch zwar die Reaktionszeit verkürzt, die Ausbeute jedoch verringert wird. Empfehlenswert erscheint zur Erzielung hoher Ausbeuten die Vorgangsweise, daß man primär Anilin und Orthoester bei Temperaturen um 100 °C zu *DPFA* umsetzt. Nach Entfernung des Alkohols (aber nicht des überschüssigen Orthoesters) und Zusatz der CH_2 -aciden Verbindung kann dann bei Raumtemperatur in einem aprotischen Lösungsmittel die gewünschte Aminomethylenverbindung dargestellt werden.

Herrn Prof. Dr. John A. Zoltewicz, University of Florida, Gainesville, U.S.A., danken wir für seine wertvollen Diskussionsbeiträge.

Literatur

- ¹ 6. Mitt.: Wolfbeis, O. S., Mh. Chem. **112**, 369 (1981).
- ² Snyder, H. R., Jones, R. E., J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1253 (1946).
- ³ a. Zacharias, G., Wolfbeis, O. S., Junek, H., Mh. Chem. **105**, 963 (1974);
b. Ollinger, P., Wolfbeis, O. S., Junek, H., Mh. Chem. **106**, 963 (1975);
c. Knierzinger, A., Wolfbeis, O. S., J. Heterocyclic Chem. **17**, 225 (1980);
d. Henning, H. G., Thurner, J. U., Z. Chem. **18**, 256 (1978).
- ⁴ a. Gould, R. G., Jacobs, W. A., J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2890 (1939);
b. Wolfbeis, O. S., Ziegler, E., Knierzinger, A., Wipfler, H., Trummer, I., Mh. Chem. **111**, 93 (1980).
- ⁵ Grohe, K. (Bayer AG), DOS 2.311.708 (12. 9. 1974); Chem. Abstr. **82**, 4266 g (1975).
- ⁶ Iwataki, I., Shibuya, M., Nakada, A., Mizuno, M. (Nippon Soda Co.), Japan Kokai 78-101336 (4. 9. 1978); Chem. Abstr. **90**, 86852 (1979).
- ⁷ Sterling Drug Inc., Brit. Pat. 1.147.759 (10. 4. 1969); Chem. Abstr. **71**, 70125 (1969).
- ⁸ Ganem, B., J. Amer. Chem. Soc. **98**, 224 (1976).
- ⁹ Tsujikawa, T., Nakagawa, Y., Tsukamura, K., Masuda, K., Heterocycles **1977**, 261.
- ¹⁰ DeWolfe, R., Carboxylic Ortho Acid Derivatives. New York-London: Academic Press. 1970.
- ¹¹ a. Claisen, L., Liebigs Ann. Chem. 297, 1 (1897); b. Dains, F. B., Ber. Dtsch. Ges. **35**, 2507 (1902); c. Knott, E. B., J. Chem. Soc. (London) **1947**, 976.
- ¹² Wolfbeis, O. S., Junek, H., Tetrahedron Lett. **1973**, 4905.
- ¹³ Roberts, R. M., DeWolfe, R. H., J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3411 (1954).
- ¹⁴ Kiro, Z. B., Tetrin, Y. A., Nikolenko, L. N., Stepanov, B. I., Zhurn. Org. Khim. **8**, 2573 (1972).
- ¹⁵ Bihlmeyer, G. A., Derflinger, G., Derkosch, J., Polansky, O. E., Mh. Chem. **98**, 564 (1967).
- ¹⁶ Z. B. die Verbindungen **2**, **10** und **12** in: Wolfbeis, O. S., Junek, H., Z. Naturforsch. **31 b**, 95 (1976).