

A. Kreutzberger*) und D. Abel

Der Substituenteneinfluß bei der Aminomethinylierung aktiver Methylenverbindungen

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Eingegangen am 9. Oktober 1969)

Bei der durch *s*-Triazin (I) bewirkten Aminomethinylierung des Desoxybenzoin (II) bildet sich als Endprodukt das 4,5-Diphenyl-pyrimidin (V). Aus der Umsetzung von heterocyclisch substituierten Acetonitrilen (XII) mit I resultieren in 5-Stellung heterocyclisch substituierte 4-Amino-pyrimidine (XV). Dahingegen stabilisieren sich die aus 1,4-Diphenylbutandion-(1,3) (VI) und I hervorgegangenen Aminomethinylierungsstufen (VII und VIII) zu 4-Hydroxy-3-phenyl-5-benzoyl-pyridin (IX). Cyanmethyl-phosphonsäure-diäthylester (X) wird durch I zu (1-Cyan-2-amino-vinyl)-phosphonsäure-diäthylester (XI) aminomethinyliert.

The Influence of Substituents on the Aminomethinylation of Active Methylene Compounds

4,5-Diphenyl-pyrimidine (V) is the end product in the aminomethinylation of deoxybenzoin (II) effected by *s*-triazine (I). 4-Amino-pyrimidines (XV) bearing a heterocyclic substituent in 5-position result from the interaction of heterocyclically substituted acetonitriles (XII). The aminomethinylation products (VII and VIII) being formed in the reaction of 1,4-diphenyl-1,3-butanedione (VI) with I gain stabilization through the formation of 4-hydroxy-3-phenyl-5-benzoyl-pyridine (IX). Diethylcyanomethyl-phosphonate (X) becomes aminomethinylated by the action of I to form diethyl-(1-cyano-2-amino-vinyl)-phosphonate (XI).

Der in vielen Fällen mit Leichtigkeit verlaufenden Aminomethinylierung aktiver Methylenverbindungen durch *s*-Triazin (I)¹⁾ gegenüber verhalten sich einige Verbindungen, wie Diphenylmethan oder Fluoren, so reaktionsträge, daß selbst in Gegenwart stark basischer Katalysatoren keine Reaktion eintritt^{2) 3)}. In solchen Fällen hat vielfach die Einführung einer Nitrogruppe in einen aromatischen Kern Reaktionsbereitschaft herbeigeführt²⁻⁴⁾. Hinsichtlich der Aktivierung von Methylengruppen erhob sich die Frage nach dem eintretenden Effekt bei Ersatz eines Phenylringes in Diphenylmethan durch die Benzoylgruppe. Es zeigte sich, daß eine Umsetzung zwischen I und Desoxybenzoin (II) in Gegenwart von Piperidin eintritt. Das hierbei gebildete Primärprodukt III wird in einem weiteren Aminomethinylierungsschritt zu IV umgesetzt. Durch Cyclisierung desselben unter Eliminierung

*) Als Teil eines Referats vorgetragen vor der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Landesgruppe Niedersachsen, Braunschweig, Juni 1969.

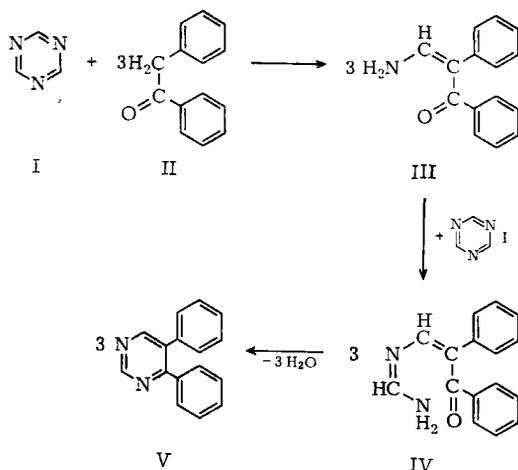
1) A. Kreutzberger, Fortschr. chem. Forsch. 4, 291 (1963).

2) A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 301, 881 (1968).

3) A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 303, 107 (1970).

4) A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 302, 362 (1969).

von H_2O bildet sich schließlich als Endprodukt dieser Reaktion das 4,5-Diphenyl-pyrimidin (V). Damit macht die Aminomethinylierung neben dem bereits bekannten 2,4-Diphenyl-pyrimidin⁵⁾ 6) und 4,6-Diphenyl-pyrimidin⁷⁾ das dritte der vier möglichen Diphenyl-pyrimidine zugänglich.



Die durch eine benachbarte Carbonylfunktion aktivierte Methylengruppe kann unter bestimmten weiteren strukturellen Voraussetzungen jedoch auch Anlaß zur Pyridinringbildung geben, wie es die Beispiele des Phenylessigsäure-anhydrids und α, α' -Diphenyl-acetons beweisen⁴⁾. Es hat sich nun zeigen lassen, daß sich in diese Kategorie aktiver Methylenverbindungen auch das 1,4-Diphenyl-butandion-(1,3) (VI) einfügt, indem es unter der aminomethinylierenden Wirkung von I nach Durchlaufen der Intermediärstufen VII und VIII im finalen Cyclisierungsschritt das 4-Hydroxy-3-phenyl-5-benzoyl-pyridin (IX) bildet.

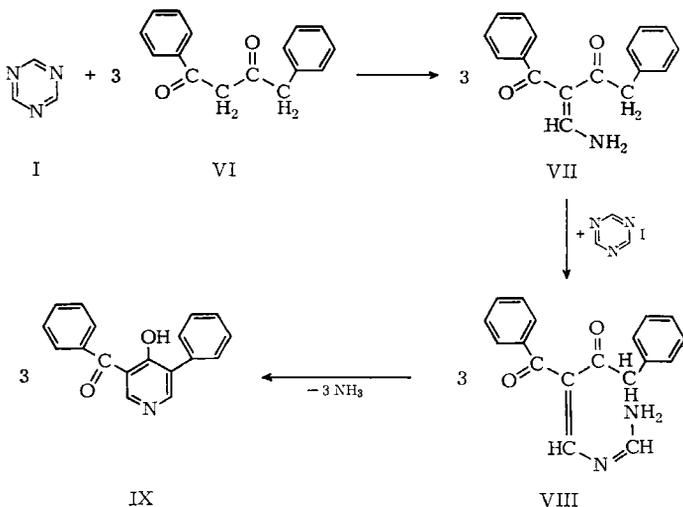
Als die Struktur IX charakterisierend erweist sich vor allem im Massenspektrum der Übergang vom Molekülion bei m/e 275 zum Fragment der MZ 247. Dieser Übergang findet seine Erklärung durch die bei Hydroxy-pyridinen bekannte Abspaltung von CO unter Ringverengung zum Pyrrolring⁸⁾. Eine weitere prominente Spitze bei m/e 142 erklärt sich aus der Abspaltung des Benzoylkations vom Bruchstück der MZ 247.

⁵⁾ J. C. Sauer und W. K. Wilkinson, Amer. Pat. 2524479 (1950); C. 1951. II. 1664.

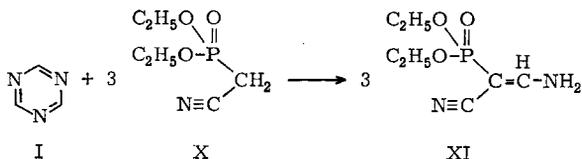
⁶⁾ V. T. Klimko, V. A. Mikhalev und A. P. Skoldinov, J. allg. Chem. 30, 1258 (1960).

⁷⁾ H. Bredereck, R. Gompper und G. Morlock, Angew. Chem. 68, 151 (1956); Chem. Ber. 91, 2830 (1958).

⁸⁾ G. Spitteller und M. Spitteller-Friedmann, Mh. Chem. 93, 1395 (1962).



Während die Methylengruppe im Malonsäure-diäthylester sehr leicht mit *s*-Triazin (I) zur Reaktion gebracht werden kann¹⁾, verliert sie beim Ersatz einer Carbonsäureestergruppe durch die Phosphonestergruppe völlig ihre Aktivität. Phosphonoessigsäuretriäthylester⁹⁾ reagiert nicht mehr mit I. Dahingegen verbleibt dem gegenüber I sehr reaktionsfreudigen Malononitril beim Ersatz einer Cyan- durch die Phosphonestergruppe noch genügend Reaktivität, um in Gegenwart von Alkoholat mit *s*-Triazin zu reagieren. Die Reaktion des Cyanmethyl-phosphonsäure-diäthylesters (X) mit I bleibt in diesem Falle auf der Aminomethinylierungsstufe (XI) stehen.

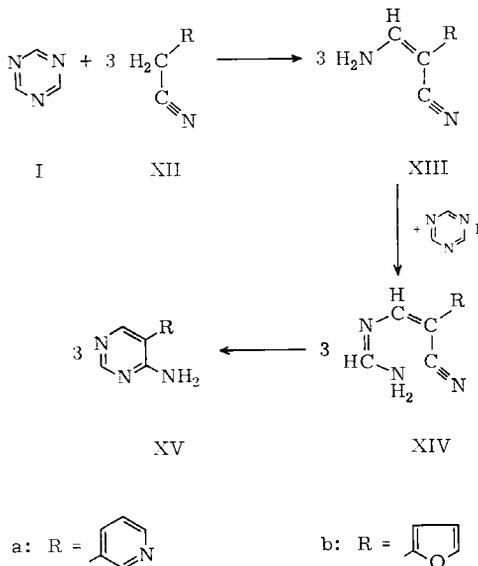


Die beobachtete Reaktionsfreudigkeit carbocyclisch substituierter Acetonitrile²⁾⁴⁾¹⁰⁾ findet sich auch in dem Reaktionsverhalten heterocyclisch substituierter Acetonitrile (XII) gegenüber *s*-Triazin (I) wieder. Durch zweifache Aminomethinylierung von XII unter Durchlaufen der Zwischenstufen XIII und XIV bilden sich die in 5-Stellung heterocyclisch substituierten 4-Aminopyrimidine (XV). Aus Pyridyl-(3)-acetonitril (XIIa) geht so das 4-Amino-5-pyridyl-(3)-pyrimidin (XVa), aus Furyl-(2)-acetonitril (XIIb) das 4-Amino-5-furyl-(2)-pyrimidin (XVb) hervor. Damit wird auf diesem Reaktionsweg ein Verbindungstyp leicht zugänglich, der in

⁹⁾ G. M. Kosolapoff, J. Amer. chem. Soc. 68, 1103 (1946).

¹⁰⁾ A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 302, 701 (1969).

neuerer Zeit besonders durch Vertreter mit antibakterieller¹¹⁾ 12) und tumorhemmender¹³⁾ Wirksamkeit in den Vordergrund pharmazeutischen Interesses gerückt ist.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. stellen im Linström-Kupferblock bestimmte und unkorrigiert angegebene Werte dar.

4,5-Diphenyl-pyrimidin (V)

Ein aus 4 g (0,02 Mol) Desoxybenzoin¹⁴⁾ (II), 2 g (0,025 Mol) s-Triazin (I) und 10 ml absol. Piperidin bestehendes Gemisch wurde 8 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit einem Wasser-Äther-Gemisch ausgeschüttelt. In der abgetrennten Ätherphase bildeten sich beim allmählichen Verdunsten des Äthers farblose Kristalle, die von anhaftenden öligen Bestandteilen durch Abpressen auf Ton befreit werden konnten und nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol einen Schmp. von 133—134° zeigten. Ausbeute: 0,9 g (19% d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (232,3)	Ber.: C 82,73	H 5,21	N 12,06
	Gef.: C 83,03	H 5,20	N 11,90

4-Hydroxy-3-phenyl-5-benzoyl-pyridin (IX)

Aus einer Lösung von 3,6 g (0,015 Mol) 1,4-Diphenyl-butandion-(1,3) (VI)¹⁵⁾ und 1,2 g (0,015 Mol) s-Triazin (I) in 10 ml absol. Triäthylamin fielen bereits nach halbstgd. Stehen

¹¹⁾ K. Fujimoto, Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi 15, 228 (1967).

¹²⁾ S. Minami, A. Fujita, K. Fujimoto und Y. Takase, Jap. Pat. 4345 (1967); C. A. 67, 21928 g (1967).

¹³⁾ H. Katae, H. Iwana, Y. Takase und M. Shimizu, Arzneimittel-Forsch. 17, 1030 (1967).

¹⁴⁾ W. Schlenk und E. Bergmann, Liebigs Ann. Chem. 479, 42 (1930).

¹⁵⁾ A. Becker, Helv. chim. Acta 32, 1114 (1949).

bei Raumtemperatur Kristalle aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschließend 0,5 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, danach das Reaktionsgemisch i. Vak. eingengt, der Rückstand mit kaltem Äthanol behandelt und abgesaugt. Der feinkristalline Rückstand konnte durch Umkristallisieren aus einem Nitrobenzol-Äthanol-Gemisch (1 : 3) in farblosen Kristallen vom Schmp. 295° erhalten werden. Ausbeute: 1,5 g (36% d. Th.). Die Substanz ließ sich ebenfalls durch Sublimation reinigen.

$C_{18}H_{13}NO_2$	Ber.: C 78,53	H 4,76	N 5,09	Mol.-Gew.: 275,3
	Gef.: C 78,24	H 4,99	N 5,20	Mol.-Gew.: 275 (ms)

(1-Cyan-2-amino-vinyl)-phosphonsäure-diäthylester (XI)

Nach Versetzen eines Gemisches von 5,9 g (0,03 Mol) Cyanmethylphosphonsäure-diäthylester (X)¹⁶ 17) und 1,6 g (0,02 Mol) s-Triazin (I) in 10 ml absol. Methanol mit 2 ml 10proz. Natriummethylatlösung (0,002 Mol NaOCH₃) wurde 4 Std. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten mit Eisessig neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert und die aus dem Extrakt gewonnene Kristallmasse wiederholt aus Essigester umkristallisiert. Lange farblose Nadeln, Schmp. 122—123°. Ausbeute: 2,6 g (31% d. Th.). IR: Starke Absorptionsbande bei 2220 cm⁻¹ (N ≡ C-Valenzschwingung)¹⁸).

$C_7H_{13}N_2O_3P$	Ber.: C 41,18	H 6,42	N 13,72	P 15,17	Mol.-Gew.: 204,2
	Gef.: C 41,27	H 6,66	N 14,02	P 14,99	Mol.-Gew.: 204 (ms)

4-Amino-5-pyridyl-(3)-pyrimidin (XVa)

Eine Mischung von 5,9 g (0,05 Mol) Pyridyl-(3)-acetonitril¹⁹) (XIIa), 4 g (0,05 Mol) s-Triazin (I) und 3 Tropfen Piperidin wurde im Ölbad 1 Std. auf 120—130° erhitzt. Der beim Abkühlen auskristallisierte Festkörper wurde mehrmals aus Äthanol unter Zuhilfenahme von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 195—196°. Ausbeute: 3,8 g (42,2% d. Th.).

$C_9H_8N_4$ (172,2)	Ber.: C 62,77	H 4,68	N 32,54
	Gef.: C 63,01	H 4,76	N 32,25

4-Amino-5-furyl-(2)-pyrimidin (XVb)

Beim Istdg. Erhitzen eines Gemisches von 2,15 g (0,02 Mol) Furyl-(2)-acetonitril²⁰ 21) (XIIb), 1,6 g (0,02 Mol) s-Triazin (I) und 3 Tropfen Piperidin auf 120—130° färbte sich das gesamte Reaktionsgut dunkel und ging beim Abkühlen in eine halbfeste Masse über. Diese konnte nach Abpressen auf Ton, Auflösen in Salzsäure, Behandeln der Lösung mit Aktivkohle und Neutralisierung mit Natriumhydrogencarbonat zur Kristallisation gebracht werden. Weitere Reinigung des Kristallisats gelang durch Umkristallisation aus verd. Äthanol. Sublimation führte zu farblosen Kristallen vom Schmp. 176°. Ausbeute: 1 g (30,9% d. Th.). Die Substanz färbt sich im Tageslicht leicht bräunlich, bleibt jedoch beim Aufbewahren unter Ausschluß von Licht farblos.

$C_8H_7N_3O$ (161,2)	Ber.: C 59,62	H 4,38	N 26,07
	Gef.: C 59,41	H 4,30	N 26,33

¹⁶) E. C. Ladd, Amer. Pat. 2632019 (1953); C. 1954, 8445.

¹⁷) W. Stütz und H. Pommer, Dtsch. Bundes-Pat. 1108208 (1959); C. A. 56, P 11422f (1962).

¹⁸) R. E. Kitson und N. E. Griffith, Analytic. Chem. 24, 334 (1952).

¹⁹) N. Sperber, D. Papa, E. Schwenk, M. Sherlock und R. Fricano, J. Amer. chem. Soc. 73, 5752 (1951).

²⁰) W. R. Kirner und G. H. Richter, J. Amer. chem. Soc. 51, 3131 (1929).

²¹) T. Reichstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 749 (1930).