

Zur Synthese 3,5,6-substituierter *s*-Triazin-2,4-dione

Von

Wolfgang Stadlbauer, Otto Schmut und Thomas Kappe

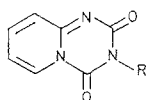
Institut für Organische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 23. Juni 1976)

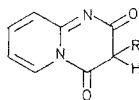
The Synthesis of 3,5,6-Substituted s-Triazine-2,4-diones

The reaction of N-(2-pyridyl)-carbaminates (3), 1-phenyl-3-(2-pyridyl)-urea (5 a) or alkyl and aryl substituted pyrido-pyrimidinediones (2) synthesized from 2-amino-pyridine with arylisocyanates (4 a, b) yields 3-aryl substituted pyrido-[1,2-*a*]-*s*-triazine-2,4-diones (1). 2-Aminopyridine and azamalonie derivatives (ethoxycarbonyl isocyanate, ethyl iminodicarboxylate) react to give the 3-unsubstituted triazine system (1 c). The isolation of monocyclic triazinediones obtained from the reaction of N-phenylbenzamidine (9) with aryl isocyanate (4 a) or ethoxycarbonyl isocyanate failed because of hydrolytic ring opening. The mechanism of the reaction of 3-substituted pyrido-pyrimidinediones (2) and phenyl isocyanate (4 a) is discussed.

Im Zuge der Untersuchung mesoionischer *s*-Triazine¹ (wie z. B. 6) interessierten uns zu Vergleichszwecken auch die dazu isomeren *s*-Triazindione. Für Pyrido-*s*-triazindione (1), die in Analogie zu den aus Malonsäurederivaten und 2-Aminopyridin hergestellten Pyrido-pyrimidindionen (2)² auch als „Azamalonyl- α -aminopyridine“ bezeichnet werden könnten, sind schon einige Synthesen bekannt.



1 a: R = C₆H₅
 b: R = ClC₆H₄ (p-)
 c: R = H
 d: R = C₆H₅CH₂



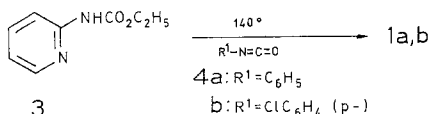
2
 bzw. Tautomere 2, 17, 18

Die herbizide Wirkung von 3-aliphatisch substituierten Pyrido-*s*-triazindionen veranlaßte Hoegerle et al.³ zu eingehenden Untersuchungen über Synthesemöglichkeiten dieser Verbindungsklasse. 3-Aromatisch substituierte Vertreter dieser Gruppe stellten Gizycki et al.⁴ sowie Chambers

et al.⁵ bei der Untersuchung heterocyclischer Isocyanate^{6, 7} und *Richter* et al.⁸ bei der Bearbeitung des Doppelbindungssystems $C=N-C=N$ (wie es substituierte 2-Aminopyridine und Amidine in der Iminoform darstellen^{9, 10}) aus substituierten 2-Aminopyridinen und Arylisocyanaten her. Durch Ringschluß von pyridylsubstituiertem Biuret gelangten *Etienne* et al.¹¹ ebenfalls zu 3-substituierten Pyrido-*s*-triazindionen, während sie durch Umsetzung von di- und trisubstituiertem Biuret mit Aldehyden und Ketonen¹¹ sowie mit Säurechloriden¹² einkernige Triazindione erhielten. Über ähnliche Ringsysteme mit anellierten Fünf- oder Sechsringen und teilweisem Ersatz des Sauerstoffs durch Schwefel berichten *Capuano* et al.¹³ sowie *Nagano* et al.¹⁴ und *Bokaldere* et al.¹⁵.

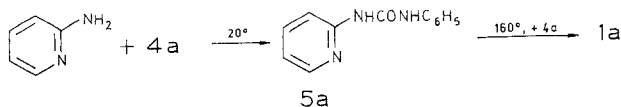
Herstellungsarten kondensierter Triazine

Ähnlich wie *Hoegerle* et al.³ konnten wir durch Umsetzung von N-(2-Pyridyl)-carbaminsäureäthylester (3) mit Arylisocyanaten (4 a, b) die entsprechend substituierten 3-Aryl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]-*s*-triazin-2,4(3*H*)-dione (1 a, b) erhalten.

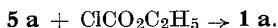


Eine Ausdehnung dieser Reaktion auf 2-Naphthylisocyanat war nicht möglich: es konnten nicht einmal Spuren eines naphthylsubstituierten Pyrido-*s*-triazindions gefunden werden. Dagegen kann man in fast quantitativer Ausbeute 1,3-Dinaphthylharnstoff isolieren.

Die Verwendung aliphatischer Isocyanate wurde bereits beschrieben³. Die Herstellung des Carbaminsäureesters 3 erfolgte aus 2-Aminopyridin entweder mit Nitrilotricarbonsäureester oder nach *Camps*¹⁶ mit Chlorameisensäureäthylester. Verwendet man statt 3 den 1-Phenyl-3-(2-pyridyl)-harnstoff (5 a), der aus 2-Aminopyridin und 4 a zugänglich ist, so erhält man beim Erhitzen mit überschüssigem 4 a in guten Ausbeuten 1 a.

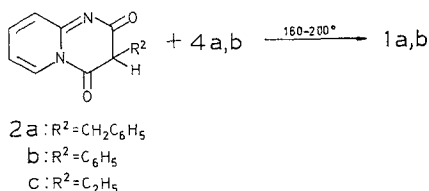


Die Umsetzung von 5 a mit Chlorameisensäureäthylester führt ebenfalls zum Pyridotriazindion 1 a:

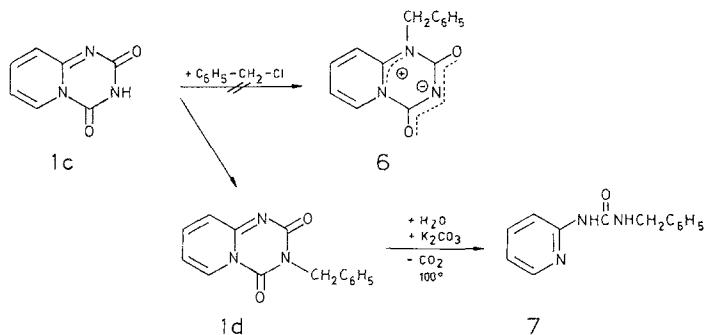


Gizycki et al.⁴ stellten **1 a** und **1 b** aus 2-Acetylaminopyridin und dem entsprechenden Arylisocyanat her, während *Richter* et al.⁸ N,N-Dimethyl-N'-(2-pyridyl)-formamidin und **4 a** bzw. **4 b** umsetzten, um zu **1 a** oder **1 b** zu gelangen.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese 3-arylsubstituierter Pyrido-*s*-triazindione, deren Mechanismus unten noch genauer diskutiert wird, besteht in der Umsetzung 3-substituierter Pyridopyrimidindione **2**, sogenannter „Malonyl- α -aminopyridine“ mit Arylisocyanaten (**4 a**, **b**) zu „Azamalonyl- α -aminopyridinen“ (**1**).

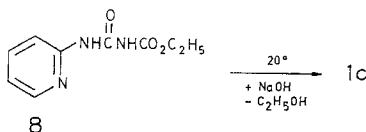


Die Herstellung von 3-alkylsubstituierten Pyrido-*s*-triazindionen wurde bereits eingehend untersucht^{3, 11}. Daß die Alkylierung des in 3-Stellung unsubstituierten Pyrido-*s*-triazindions **1 c** nicht an der 1-Stelle (zum Betain, wie früher bei Malonyl- α -aminopyridinen gezeigt werden konnte^{2, 17}), oder am Sauerstoff (zum Äther) erfolgt, konnte durch Benzylierung von **1 c** in Dimethylformamid oder Toluol zum 3-Benzyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]-*s*-triazin-2,4(3*H*)-dion (**1 d**) und durch Vergleich des Infrarotspektrums mit dem des isomeren 1-Benzyl-4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]-*s*-triazin-1-ium-2-olat (**6**)¹ bewiesen werden, sowie durch Abbau von **1 d** zum 1-Benzyl-3-(2-pyridyl)-harnstoff (**7**).



Die Herstellung von **1 c** erfolgte nach *Hoegerle* et al.³ aus dem 4-(2-Pyridyl)-allophansäureäthylester (**8**), der aus 2-Aminopyridin und Äthoxycarbonylisocyanat oder Iminodicarbonsäurediäthylester zugäng-

lich ist. Beim leichten Erwärmen in verdünnter Natronlauge cyclisiert sich **8** zu **1 c**. Dieser Methode ist der Vorzug zu geben, da sie viel schneller und in besseren Ausbeuten verläuft als jene, bei der in Analogie zu den isomeren Triaziniumverbindungen (z. B. **6**)¹ der Allophansäureester **8** durch Erhitzen in inerten Lösungsmitteln cyclisiert wird.



Versuche, durch Temperaturerhöhung eine Verbesserung der letztgenannten Methode zu erzielen, schlugen fehl. Verwendet man z. B. 1,2-Dichlorbenzol statt Xylol, so erfolgt ein teilweiser Abbau, und bei noch geringeren Ausb. erhält man je nach Reaktionsdauer Verbindungen mit den Massen 206 (3-Carbonamidsubstituiertes Pyrido-*s*-triazindion) oder 283 (3-N-[2-Pyridyl]-carbonamidsubstituiertes Pyrido-*s*-triazindion).

Da bei Malonyl- α -aminopyridinen gefunden wurde, daß der unsubstituierte Vertreter **2 d** auch teilweise in der Betainform vorliegt^{2, 17, 18}, tauchte die Frage auf, ob dies auch beim unsubstituierten Pyrido-*s*-triazindion **1 c** der Fall sei. Durch Vergleich der UV-Spektren der isomeren Verbindungen **1 d** und **6**¹, die beide die Benzylgruppe als Substituenten tragen, mit **1 c** kann geschlossen werden, daß **1 c** überwiegend in der Dioxoform vorliegt.

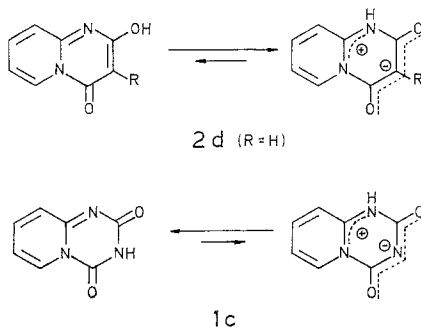


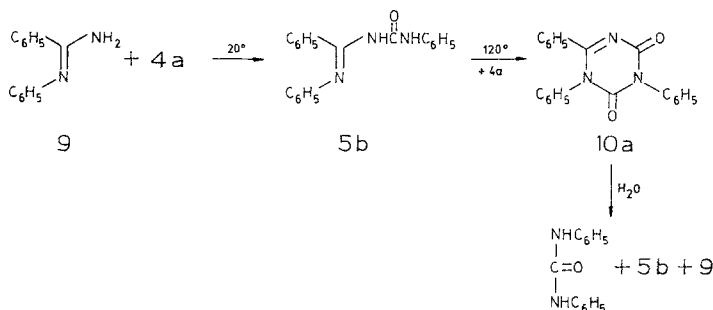
Tabelle 1. UV-Maxima der Verbindungen **1 c**, **1 d** und **6** in nm (lg ϵ)

1 c (R = H)	330 (3,82)	255 (4,02)	215 (3,97)
1 d (R = Bz)	330 (3,79)	250 (4,03)	215 (3,85)
6	315 (3,65), sh 285 (3,39), 235 (3,97), sh 220 (3,92)		

Unkondensierte Triazine

Verwendet man statt 2-Aminopyridin als Reagens mit der Gruppierung $\text{RN}=\text{CR}-\text{NH}_2$ N-Phenylbenzamidin (**9**), so erhält man ein

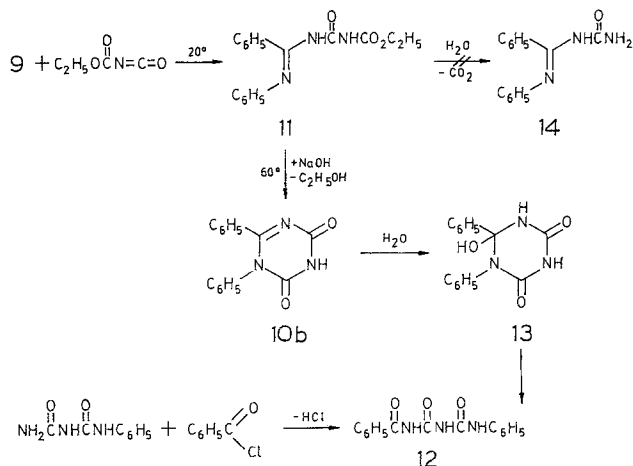
etwas anderes Ergebnis. Die Bildung des Harnstoffes **5 b** erfolgt zwar glatt und in guter Ausbeute aus **9** und **4 a**. Erhitzt man aber **5 b** mit überschüssigem **4 a**, so sollte — wie bei **5 a** — das dem Triazin **1 a** entsprechende unkondensierte Triazin **10 a** entstehen. Man kann zwar im Reaktionsgemisch neben rückgebildetem **9**, nicht umgesetztem **5 b** und großen Mengen 1,3-Diphenylharnstoff die Anwesenheit einer weiteren Verbindung im *DC* feststellen, doch stößt eine Isolierung auf Schwierigkeiten. Da die Trennung durch Umkristallisation nicht durchführbar ist, wurde versucht, die gewünschte Verbindung durch Säulenchromatographie rein zu erhalten. Dabei erfolgte jedoch stets Zersetzung durch Hydrolyse und man erhält ein Gemisch mehrerer Verbindungen, von denen wieder **5 b**, **9** und 1,3-Diphenylharnstoff identifiziert werden konnten.



Diese bei den bisher besprochenen kondensierten Triazinen nicht in Erscheinung getretene Hydrolyseempfindlichkeit kann nur durch das Fehlen des kondensierten Pyridinringes erklärt werden, der eine Ringöffnung verhinderte und ohne dessen Anwesenheit dieses Triazinsystem sehr unbeständig wird, was auch dem allgemeinen Verhalten von Triazinen entspricht. Daß aber auf andere Weise, nämlich durch Kondensation von substituiertem Biuret mit Aldehyden und Ketonen, unkondensierte Aldehyde dieses Typs erhältlich sind, konnten Etienne et al.¹¹ zeigen.

Ein ähnliches Verhalten konnte auch beim folgenden Versuch beobachtet werden: behandelt man den Allophansäureester **11**, der durch Umsetzung des Benzamidins **9** und Äthoxycarbonylisocyanat zugänglich ist, mit verdünnter Natronlauge, sollte man das in 3-Stellung unsubstituierte Diphenyl-*s*-triazindion **10 b** (in Analogie zu **1 c**) erhalten. Tatsächlich isoliert man aber ein Produkt, dessen Massenspektrum eine um 18 erhöhte Masse zeigt, was formal einer Addition von einem Molekül Wasser entspricht. Die Elementaranalyse bestätigt dieses Ergebnis und der Vergleich der Infrarotspektren mit einem durch Schotten—Baumann-Reaktion aus Phenylbiuret und Benzoylchlorid hergestellten 4-Benzoyl-allophansäureanilid (**12**) zeigt die Identität

beider Verbindungen¹⁹. *Etienne et al.*¹² formulieren solche Reaktionen zwar unter Bildung von cyclischen Verbindungen analog zu **13**, doch neigen wir auf Grund der Signale der aromatischen Protonen des Kernresonanzspektrums ($\delta = 6,9\text{--}7,5$ m, 8 arom. H, $\delta = 7,65\text{--}7,9$ dd, $J = 2$ und 7 Hz, 2 arom. H), deren Aufspaltung und niedrige Lage auf eine Benzoylgruppierung hinweist, zur Annahme einer offenkettigen Struktur.



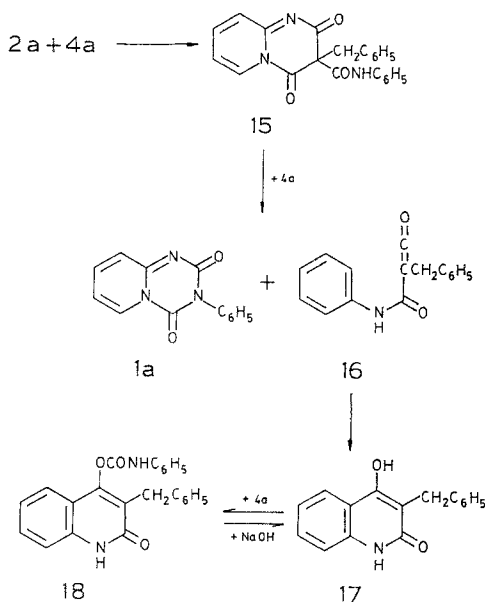
Die Empfindlichkeit des unkondensierten Ringsystems gegen nucleophile Agentien hat wieder zu einer Ringöffnung geführt, obwohl aus der Stellung der Phenylkerne ersichtlich ist, daß die gewünschte Cyclisierung intermediär erfolgt sein muß, der aber die Spaltung der benachbarten Bindung sofort gefolgt ist; eine Hydrolyse von **11** ohne vorhergegangenen Ringschluß kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die entsprechende Allophansäure unter Decarboxylierung weiter zum Harnstoff **14** reagiert hätte.

Mechanismus der Bildung von Pyrido-s-triazindionen aus Pyrido-pyrimidindionen mit Arylisocyanaten

Wie weiter oben gezeigt werden konnte, kann aus alkyl- und arylsubstituierten Pyridopyrimidindionen **2 a–c** durch Umsetzung mit Arylisocyanaten (**4 a, b**) das entsprechend 3-arylsubstituierte Pyrido-s-triazindion **1 a, b** hergestellt werden. Beim Mechanismus dieser Reaktion können verschiedene Wege in Betracht gezogen werden. So wäre rein formalistisch der Verlust von Phenylketen aus **2 b**, gefolgt von der Addition von **4 a** denkbar. Bekanntlich lagert sich Phenylketen nach

Dimerisation zum 1,3-Dihydroxy-2-phenyl-naphthalin um^{20, 21}, das leicht zum 3-Hydroxy-2-phenyl-1,4-naphthochinon oxidiert wird. Da keines der beiden Folgeprodukte gefunden wurde, wird dieser Reaktionsweg unwahrscheinlich.

Der Öffnung des Pyrimidinringes geht vielmehr eine Acylierung von **2 a** durch **4 a** (vgl. hierzu²²) voraus. Die C-acylierte Verbindung **15** zerfällt nun unter Abspaltung des Ketencarbonsäurederivats **16** und bildet mit überschüssigem **4 a** das Triazindion **1 a**. Bekanntermaßen²³ reagieren Ketencarbonsäurederivate, wie **16**, zu heterocyclischen Sechsringen. Für diese Reaktionsfolge spricht daher die Tatsache, daß aus der Mutterlauge des Reaktionsgemisches von **2 a** und **4 a** nach Behandeln mit 2*N*-Natronlauge — wodurch das primär entstandene Urethan **18** wieder hydrolysiert wurde — mittels präparativer Schichtchromatographie eine Substanz isoliert werden konnte, deren Identität mit 3-Benzyl-4-hydroxy-2-chinolon (**17**) bestätigt wurde (siehe Exper. Teil). In ähnlicher Form konnte diese Reaktionsweise schon bei Spirooxazindionen²² beobachtet werden.



Eine Unterscheidung, ob der Zerfall von **15** über einen keteniminartigen 1,4-Dipol erfolgt, wie in ähnlicher Form von *Ahern et al.*²⁴ und *Archer et al.*²⁵ formuliert wurde, oder ob intermediär 2-Pyridylisocyanat⁵ gebildet wurde, könnte nur durch Markierung eines Sauerstoffs in **2 a** bzw. **2 b** getroffen werden.

Für die Unterstützung eines Teils dieser Arbeit danken wir dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich, Proj.-Nr. 2748.

Experimenteller Teil

3-Phenyl-2H-pyrido[1,2-a]-s-triazin-2,4(3H)-dion (1 a)

a) 1,6 g (10 mMol) **3** werden in 50 ml Xylol mit 1,4 g (11 mMol) Phenylisocyanat (**4 a**) 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren 0,6 g (15%) gelbliche Nadeln aus.

b) 1,1 g (5 mMol) **5 a** werden mit 2,4 g (20 mMol) **4 a** und 1 ml Pyridin 18 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man bringt im Vak. zur Trockne und reibt mit Aceton an; Ausb. 0,65 g (55%).

c) 2,1 g (10 mMol) **5 a** werden in 10 ml Toluol mit 11 g (100 mMol) Chlorameisensäureäthylester 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. läßt man das entstehende Öl kristallisieren. Ausb. 1,2 g (50%).

d) 2,2 g **2 a**, **2 b** oder **2 c** (10 mMol) werden mit 12 g (100 mMol) Phenylisocyanat (**4 a**) 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des überschüss. **4 a** im Vak. reibt man mit Aceton an; Ausb. 0,8 g (19%).

Gelbliche Nadeln vom Schmp. 219–220° aus *DMF* (Lit.: Schmp. 210°⁴ und 220°⁸); statt eines Schmelzpunktes konnte bei sehr reinem **1 a** ein Sinterpunkt um 220° beobachtet werden. Anscheinend erfolgte dabei eine von *Gizycki* et al.⁷ beschriebene Reaktion, denn man beobachtet beim weiteren Aufheizen den Schmelzpunkt des 3-(2-Pyridyl)-2H-pyrido[1,2-a]-s-triazin-2,4(3H)-dions (254°), welches nach *Gizycki* et al.⁷ aus **1 a** durch Erhitzen im Vak. bei 300° unter Abspaltung von Phenylisocyanat und Dimerisierung des dabei entstehenden 2-Pyridylisocyanats zugänglich ist^{4, 7}.

IR (KBr): 3060 w (CH), 1735 m (C=O), 1715 sh, 1670 s (C=O), 1635 m, 1580 w, 1550 m, 1515 cm⁻¹ s.

¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 6,8–7,2 (m, 2 arom. H), 7,35–7,55 (m, 5 arom. H), 7,6–7,8 (m, 1 arom. H), 8,0 (dd, α-Pyridin-H, J = 2 Hz und 6 Hz).

MS: m/e = 239 (6%, M⁺), 120 (23%, Pyridylisocyanat), 119 (100%, Phenylisocyanat), 91 (17%), 74 (10%).

3-p-Chlorphenyl-2H-pyrido[1,2-a]-s-triazin-2,4(3H)-dion (1 b)

a) 1,6 g (100 mMol) **3** werden in 20 ml Xylol mit 1,7 g (11 mMol) p-Chlorphenylisocyanat (**4 b**) 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen farblose Nadeln aus; Ausb. 0,5 g (19%).

b) 4,35 g (20 mMol) **2 a**, **2 b** oder **2 c** werden mit 23 g (150 mMol) **4 b** 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man das Reaktionsgut in Aceton auf und filtriert den unlöslichen Rückstand ab. Der Rückstand, der neben **1 b** auch noch etwas **2 a**, **2 b** bzw. **2 c** sowie in großer Menge 1,3-Di-p-chlorphenyl-harnstoff enthält, wird durch frakt. Kristallisation aus *DMF* gereinigt; Ausb. 0,8 g (14%). Farblose Nadeln, Schmp. 234° (aus *DMF*); Lit.: Schmp. 234°⁴ und 258°⁸.

IR (KBr): 3060 w (CH), 1735 sh, 1725 m (C=O), 1670 s (C=O), 1635 m, 1570 sh, 1550 m, 1515 cm⁻¹ s.

2H-Pyrido[1,2-a]-s-triazin-2,4(3H)-dion (1 c)

2,1 g (10 mMol) **8** werden 1 Stde. in 50 ml Xylol unter Rückfluß erhitzt. Man engt im Vak. zur Trockne ein und reibt mit Aceton an. Farblose Nadeln, Schmp. 210—215° (aus H₂O); Ausb. 0,4 g (15%).

Beim langsamen Aufheizen zeigt sich, daß der beobachtete Schmp. ein Umwandlungspunkt ist. Je nach Heizgeschwindigkeit und Reinheit des Präparates erstarrt **1 c** bei 220—230° wieder und schmilzt bei 278 bis 298° unter Zers.

C₇H₅N₃O₂. Ber. N 25,75. Gef. N 25,45.

IR (KBr): 3180 sh, 3020 s (NH), 2800 m (CH), 1850 w, 1735 s (C=O), 1660 s (C=O), 1620 s, 1540 s, 1500 cm⁻¹ s.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 6,5—7,0 (m, 2 arom. H), 7,4—7,8 (m, 1 arom. H), 8,0—8,25 (dd, α-Pyridin-H, *J* = 2 und 7 Hz), 11,6 (s, NH).

MS: *m/e* = 164 (9%, *M* + 1), 163 (69%, *M*⁺), 121 (29%), 120 (100%, Pyridylisocyanat).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 330 (3,82), 255 (4,02), 215 (3,97) nm.

IR- und Schmp.-Vergleich zeigen Identität mit der nach Hoegerle et al.³ hergestellten Verbindung **1 c**.

3-Benzyl-2H-pyrido[1,2-a]-s-triazin-2,4(3H)-dion (1 d)

a) 0,5 g (10 mMol) einer 50proz. NaH-Dispersion in Öl werden in 10 ml absol. Toluol suspendiert und zu einer Suspension von 1,6 g (10 mMol) **1 c** in Toluol gefügt, 30 Min. bei 80° gerührt und dann mit 1,5 ml (10 mMol) Benzylchlorid versetzt. Man läßt 18 Stdn. unter Rückfluß sieden und filtriert dann vom Unlöslichen ab. Die Mutterlauge wird im Vak. zur Trockne verdampft und der ölige Rückstand mit Aceton angerieben; Ausb. 0,35 g (15%).

b) 1,6 g (10 mMol) **1 c** werden in 30 ml absol. DMF gelöst und mit 1,4 g K₂CO₃ versetzt. Dann gibt man tropfenweise 1,4 ml Benzylchlorid (10 mMol) zu und erhitzt 2 Stdn. auf 100—105°. Nachdem man heiß filtriert hat, wird das Filtrat eingedampft; Ausb. 1,4 g (60%). Farblose Prismen, Schmp. 220° aus CH₂Cl₂—Petroläther (PÄ).

C₁₄H₁₁N₃O₂. Ber. N 16,59. Gef. N 16,69.

IR (KBr): 3100—2950 w (CH), 1735 m (C=O), 1655 s (C=O), 1625 s, 1520 cm⁻¹ s.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 4,95 (s, C₆H₅—CH₂), 6,7—7,2 (m, 7 arom. H), 7,4—7,7 (m, 1 Pyridin-H), 8,1—8,3 (dd, α-Pyridin-H, *J* = 2 und 6 Hz).

UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 330 (3,79), 250 (4,03), 215 (3,85) nm.

Methode b) liefert zwar viel bessere Ausbeuten, aber es ist dabei viel schwieriger, mit DMF und wasserfr. K₂CO₃ zu arbeiten. Das ist aber notwendig, weil, wenn auch nur Spuren von Wasser vorhanden sind, sofort hydrolytischer Abbau von **1 d** zum Harnstoff **7** erfolgt.

N-(2-Pyridyl)-carbaminsäureäthylester (3)

9,4 g (100 mMol) 2-Aminopyridin werden mit 23,3 g (100 mMol) Nitrotricarbonsäuretriäthylester 1 Stde. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen reibt man mit Methanol an; Ausb. 11,5 g (69%) farblose Prismen, Schmp. 103° (aus Methanol; Lit.¹⁶: 105°).

IR (KBr): 3170 m (NH), 2980 m (CH), 1715 s (C=O), 1580 s, 1535 sh, 1530 cm⁻¹ s.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,3$ (t, $J = 8$ Hz, CH_3), 4,2 (q, $J = 8$ Hz, CH_2), 6,7—8,1 (m, 3 arom. H), 8,3 (dd, $J = 2$ und 6 Hz, α -Pyridin-H), 10,2 (s, breit, NH).

UV (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 276 (3,80), 225 nm.

Schmelzpunkt und spektroskop. Daten sind ident. mit der aus Chlorameisensäureäthylester und 2-Aminopyridin in Gegenwart von Triäthylamin gewonnenen Verbindung¹⁶.

1-Phenyl-3-(2-pyridyl)-harnstoff (5 a)

Man übergießt 0,95 g (10 mMol) 2-Aminopyridin mit 2,5 ml (20 mMol) **4 a**. Das 2-Aminopyridin geht unter heftiger Reaktion in Lösung und wenig später fällt eine farblose Substanz aus, die mit wenig kaltem CH_2Cl_2 gewaschen wird. Ausb. 1,3 g (56%), farblose Prismen, Schmp. 177° (aus CH_2Cl_2 -P.Ä.); Lit.: Schmp. 180°¹⁶.

IR (KBr): 3200—2960 w (NH, CH), 1675 s ($\text{C}=\text{O}$), 1605 sh, 1585 m, 1570 m, 1550 m, 1490 cm^{-1} w.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 6,7$ —7,7 (m, 8 arom. H), 8,1 (dd, $J = 2$ und 6 Hz, α -Pyridin-H), 9,3 (s, NH), 10,3 (s, NH).

1-Phenyl-3-(phenylimino-benzyl)-harnstoff (5 b)

1 g (5 mMol) N-Phenylbenzamidin (**9**) wird in 50 ml Toluol mit 0,6 g (5 mMol) **4 a** versetzt; man dampft ein und kristallisiert aus Aceton um. Ausb. 1,1 g (71%), farblose Nadelbüschel, Schmp. 179—182° (aus Aceton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Ber. N 13,32. Gef. N 13,19.

IR (KBr): 3220 m (NH), 3080 s (CH), 2960 s (CH), 1685 s ($\text{C}=\text{O}$), 1635 s, 1590 s, 1545 cm^{-1} s.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 6,7$ —7,7 (m, 15 arom. H), 9,1 (s, NH), 9,5 (s, NH).

1-Benzyl-3-(2-pyridyl)-harnstoff (7)

a) 1,3 g (5 mMol) **1 d** werden in 30 ml DMF mit einigen Tropfen H_2O und 1,4 g K_2CO_3 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß und dampft das Filtrat ein; Ausb. 0,4 g (70%).

b) 1,6 g (10 mMol) **1 c** werden in 50 ml DMF mit einigen Tropfen H_2O und 2,8 g K_2CO_3 versetzt. Nach Zugabe von 3,0 ml (25 mMol) Benzylchlorid läßt man 3 Stdn. bei 100° reagieren. Dann filtriert man heiß ab und dampft ein. Ausb. 0,6 g (54%), farblose Plättchen, Schmp. 157° (aus Aceton). Lit.: Schmp. 159,5°²⁷.

IR (KBr): 3200 m (NH), 3120—2900 m (CH), 1680 s ($\text{C}=\text{O}$), 1580 s, 1550 cm^{-1} s.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 4,5$ (d, $J = 7$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2$), 6,5—7,5 (m, 8 arom. H), 7,9 (dd, $J = 2$ und 6 Hz, α -Pyridin-H), 9,4 (s, breit, NH), 9,6 (s, breit, NH).

4-(2-Pyridyl)-allophansäureäthylester (8)

a) 0,95 g (10 mMol) 2-Aminopyridin werden in 30 ml Benzol mit 1,15 g (10 mMol) Äthoxycarbonylisocyanat²⁶ versetzt. Nach heftiger Reaktion fällt sofort ein farbloser Niederschlag aus. Nach dem Einengen im Vak. und Anreiben mit Aceton erhält man 1,5 g (72%) farblose Prismen.

b) 0,95 g (10 mMol) 2-Aminopyridin werden mit 1,6 g (10 mMol) Imino-dicarbonensäurediäthylester 30 Min. auf 170° erhitzt und nach dem Abkühlen mit Aceton angerieben. Ausb. 0,9 g (43%), farblose Prismen, Schmp. 139° (aus Aceton; Lit.: Schmp. 141°³).

IR (KBr): 3280 sh, 3250 m (NH), 3110 m (NH), 2980—2900 m (CH), 2720 w, 1710 s (C=O), 1590 sh, 1570 m, 1535 cm⁻¹ m.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1,3 (t, *J* = 7 Hz, CH₃), 4,2 (q, *J* = 7 Hz, CH₂), 6,8—8,0 (m, 3 aromat. H), 8,2 (dd, *J* = 2 und 6 Hz, α-Pyridin-H), 10,2 (s, NH).

4-(Phenylimino-benzyl)-allophansäureäthylester (11)

2,0 g (10 mMol) N-Phenylbenzamidin (9) werden in 50 ml Toluol mit 0,6 g (5 mMol) Äthoxycarbonylisocyanat²⁶ versetzt. Man läßt bei Zimmertemp. 10 Min. reagieren und erhitzt dann kurz zum Sieden. Nach dem Eindampfen im Vak. reibt man das entstandene Öl mit Methanol an. Ausb. 0,7 g (45%), farblose Prismen, Schmp. 148° (aus Methanol).

C₁₇H₁₇N₃O₃. Ber. N 13,50. Gef. N 13,24.

IR (KBr): 3260—2980 m (CH, NH), 1750 s (C=O), 1715 sh, 1650 m (C=O), 1610 w, 1580 w, 1560 cm⁻¹ m.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 1,2 (t, *J* = 7 Hz, CH₃), 4,2 (q, *J* = 7 Hz, CH₂), 6,8—7,4 (m, 8 aromat. H), 7,5—7,8 (m, 2 aromat. H), 9,6 (s, NH), 9,8 (s, NH).

4-Benzoyl-allophansäureanilid (= 1-Phenyl-5-benzoylbiuret) (12)

a) 0,9 g (3 mMol) 11 werden in 3 ml 1N-NaOH 10 Min. auf 50—60° erwärmt; dabei fallen farblose Nadeln aus. Man kühlt ab, versetzt mit 2 ml Eisessig und filtriert. Ausb. 0,7 g (85%), farblose Nadeln, Schmp. 210—220° (aus Toluol)*.

b) Man läßt 2,4 g (20 mMol) 4 a und 2,4 g (40 mMol) Harnstoff 7 Stdn. bei 100° reagieren. Das ölige Produkt wird mit H₂O angerieben und man isoliert 0,85 g (25%) 1-Phenylbiuret, farblose Prismen, Schmp. 160° (aus Wasser; Lit.: Schmp. 157°²⁸).

Erhitzt man 0,85 g (5 mMol) 1-Phenylbiuret mit 1,2 ml (20 mMol) Benzoylchlorid und 2 ml Pyridin 3 Stdn. auf 100°, so erhält man nach Anreiben mit Methanol farblose Kristalle; Ausb. 0,5 g (35%) farblose Nadeln, Schmp. 210—220° * (aus Xylol; Lit.: Schmp. 250°¹⁹). Identität der IR-Spektren mit der nach Methode a) gewonnenen Verbindung.

IR (KBr): 3220 m (NH), 1720 sh, 1710 m (C=O), 1670 s (C=O), 1600 m, 1565 sh, 1550 cm⁻¹ m.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 6,9—7,5 (m, 8 aromat. H), 7,65—7,9 (dd, *J* = 2 und 7 Hz, 2 aromat. H), 9,8 (s, NH), 10,4 (s, NH), 11,2 (s, NH).

MS: *m/e* = 284 (9%, *M* + 1), 283 (56%, *M*⁺), 265 (13%, *M* - 18), 221 (9%), 180 (8%), 162 (10%), 121 (5%), 120 (8%), 119 (100%, Phenylisocyanat), 106 (5%), 105 (62%, C₆H₅CO⁺), 94 (6%), 93 (70%, Anilin), 92 (5%), 91 (9%), 77 (39%, Phenyl), 65 (5%), 51 (10%), 44 (20%).

Isolierung von 3-Benzyl-4-hydroxy-2-chinolon (17)

Die acetonische Mutterlauge der Reaktion von 2 a bzw. 2 b mit 4 a wird nach Abtrennung von 1 a zur Trockne gebracht und der Rückstand

* Danach Wiederverfestigung; Zers. ab 320° ohne Schmelzvorgang.

mit 40 ml 2N-NaOH 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, um **18** zu **17** zu hydrolysieren. Nach dem Erkalten filtriert man das in 2N-NaOH lösliche Natriumsalz von **17** vom unlöslichen Rückstand, schüttelt 3mal mit je 50 ml CHCl_3 aus, um Nebenprodukte zu entfernen und bringt dann die wäßr. Phase mit konz. HCl auf 6N-HCl-Konzentration.

Nach 8 Stdn. Rückflußkochen (Zerstören von noch vorhandenen **2a** bzw. **2b**) wird 5mal mit je 50 ml Essigester extrahiert, *AcOEt* verdampft und der Rückstand in 10 ml Aceton gelöst.

Die Auftrennung erfolgt mittels präp. Schichtchromatographie (Platte 40×20 cm, Trägermaterial Merck Kieselgel HF, Laufmittel Benzol/Methanol 10:1). Die Zone, die **17** enthält (R_f -Wert etwa 0,25), wird mit Essigester in einer Soxhlet-apparatur extrahiert. Nach Abdampfen wird mit wenig kaltem Methanol angerieben. Die Identität der Verbindung (Ausb. etwa 10 mg) mit einem Vergleichspräparat von **17** wurde durch Vergleich der IR-Spektren, Mischschmp. (220°) und durch Kupplungsversuche mit p-Diazobenzolsulfonsäure (himbeerrot) bzw. Natrium-p-nitrobenzolisodiazotat (blauviolett) auf DC-Alufolien mit identischen R_f -Werten festgestellt.

IR (KBr): 3300—2700 s (OH, NH, CH, sehr breit), 2600 sh, 1620 s (C=O), 1585 s, 1535 cm^{-1} m.

Literatur

- ¹ W. Stadlbauer und Th. Kappe, Chem. Ber. **109**, 3661 (1976).
- ² Th. Kappe, P. F. Fritz und E. Ziegler, Mh. Chem. **102**, 412 (1971).
- ³ Agripat S. A. (Erf. K. Hoegerle, Ch. Vogel und J. Rumpf), D. O. S. 1 922 837 (20. Nov. 1969); Chem. Abstr. **72**, 55515 (1970).
- ⁴ U. von Gizycki und G. Oertel, Angew. Chem. **80**, 362 (1968).
- ⁵ J. Chambers und C. B. Reese, Tetrahedron Lett. **1975**, 2738.
- ⁶ U. von Gizycki, Angew. Chem. **83**, 406, 407 (1971).
- ⁷ U. von Gizycki und G. Oertel, Angew. Chem. **80**, 363 (1968).
- ⁸ R. Richter und H. Ulrich, Chem. Ber. **103**, 3525 (1970).
- ⁹ R. Richter, Chem. Ber. **101**, 3002 (1968).
- ¹⁰ R. Richter und W. P. Trautenwein, Chem. Ber. **102**, 931 (1969).
- ¹¹ A. Etienne und B. Bonte, Bull. Soc. Chim. Fr. **1975**, 1419.
- ¹² A. Etienne, G. Lonchambon und P. Giraudeau, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. Ser. c **281**, 785 (1975).
- ¹³ L. Capuano und H. J. Schrepfer, Chem. Ber. **104**, 3039 (1971); L. Capuano, H. J. Schrepfer, M. E. Jaeschke und H. Porschen, l. c. **107**, 62 (1974).
- ¹⁴ M. Nagano, J. Tobitsuka, T. Matsui und K. Oyamada, Chem. Pharm. Bull. **20**, 2618 (1972).
- ¹⁵ R. P. Bokaldere und A. Ya. Liepin', Khim. Geterotsikl. Soedin. **1973**, 276.
- ¹⁶ R. Camps, Arch. Pharm. **240**, 350 (1902).
- ¹⁷ A. R. Katritzky und A. J. Waring, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 1544.
- ¹⁸ E. Etguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda, The Tautomerism of Heterocycles, S. 134. New York-San Francisco-London: Academic Press. 1976.
- ¹⁹ E. Hofmann, Bull. Res. Council Israel, Sec. A **10**, 100 (1961).
- ²⁰ H. Wittmann, V. Illi, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 1982 (1968).
- ²¹ Z. Zubovits und H. Wittmann, Ann. Chem. **760**, 171 (1972).

- ²² *H. Wittmann, D. Reichel und E. Ziegler*, *Mh. Chem.* **98**, 2225 (1967).
²³ *E. Ziegler*, *Chimia* **24**, 62 (1970).
²⁴ *P. Ahern, T. Navratil und K. Vaughan*, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4547.
²⁵ *J. G. Archer, A. J. Barker und R. K. Smalley*, *J. chem. Soc. Perkin I* **1973**, 1169.
²⁶ *R. W. Lamon*, *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 261 (1969); *A. J. Speziale, L. R. Smith und J. E. Fedder*, *J. Org. Chem.* **30**, 4306 (1965).
²⁷ *E. G. Novikov, K. D. Shvetsova-Shilovskaya, N. N. Mel'nikov, A. P. Malykhin und I. N. Tugarinova*, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, Sb. 1: *Azotsoder Zhashchie Geterotsikly* **1967**, 232.
²⁸ *H. Lacra und F. B. Dains*, *J. Amer. Chem. Soc.* **51**, 2200 (1929).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. Th. Kappe
Institut für Organische Chemie
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich