

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 Ausgangsubstanzen 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.

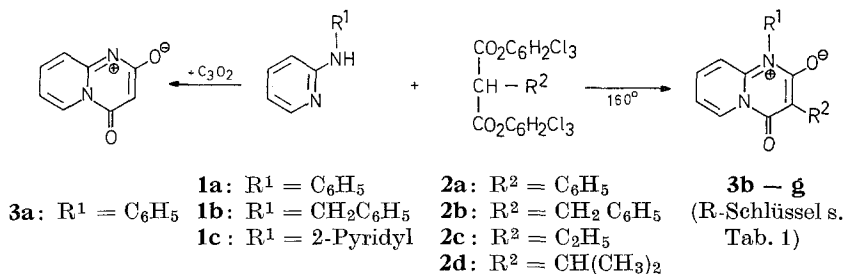
² W. Baker und W. D. Ollis, Quart. Reviews [Chem. Soc.] **11**, 15 (1957).

³ R. 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	Analys 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 ₂ 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

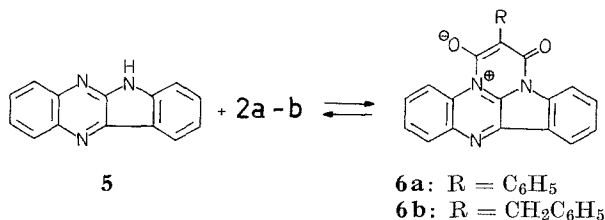
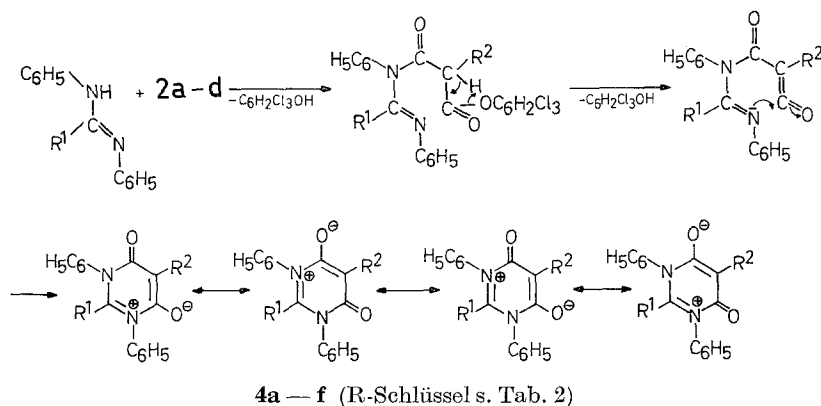
^a Aussehen der Kristalle: *N* = Nadeln, *P* = Prismen, *Pl* = Plättchen. ^b Mit C₃O₂. ^c Analyse siehe ⁷.

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

Nr.	R ¹	R ²	Reakt.- Temp., °C	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C ^a (Umkrist. aus)	Summenformel	Analyse		
							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 Gef. 6.70	80.70 80.50	4.87 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 Gef. 6.47	80.94 80.95	5.12 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 Gef. 7.99	78.01 78.07	5.08 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.



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 Std. 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.

$C_{23}H_{13}N_3O_2$. Ber. C 76.05, H 3.58, N 11.55.
Gef. C 75.69, H 3.72, N 11.55.

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.

$C_{24}H_{15}N_3O_2$. Ber. N 11.10. Gef. N 10.94.

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).