

UMSETZUNGEN N-SUBSTITUIERTER BENZAMIDINE MIT HETEROKUMULENEN DIE REAKTIONEN VON N,N-DIMETHYLBENZAMIDIN MIT PHENYLISOCYANAT UND PHENYLSENFÖL—I

G. SCHWENKER und R. KOLB

Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität (TH) Karlsruhe

(Received in Germany 14 July 1969; Received in the UK for publication 22 July 1969)

Zusammenfassung—N,N-Dimethylbenzamidin (1) reagiert mit Phenylisocyanat bzw. Phenylsenföl zu 1:1-Addukten 2 bzw. 3, denen die ringoffenen Strukturen von Phenylcarbamoyl- bzw. Phenylthiocarbamoylbenzamidinen zukommen. Die Addukte geben in Austauschreaktionen über cyclische Valenzisomere 2c und d bzw. 3c und d einerseits N,N-Dimethyl-N'-phenylbenzamidin 4, andererseits N,N-Dimethylbenzamid 5 bzw. N,N-Dimethylthiobenzamid 7.

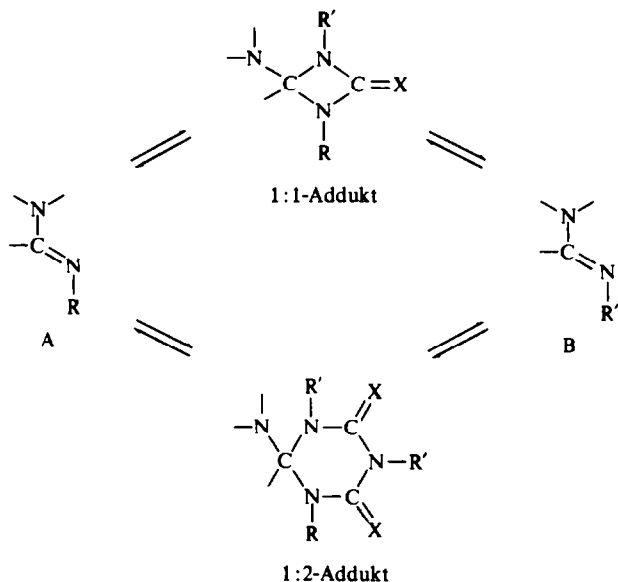
Abstract—N,N-Dimethylbenzamidine 1 reacts with phenylisocyanate and phenylisothiocyanate, to give 1:1-adducts 2 and 3, resp., which are the openchain phenylcarbamoyl- and phenylthiocarbamoylbenzamidines. 2 and 3 give in exchange-reactions with cyclic valence-isomers 2c and d, and 3c and d, N,N-dimethyl-N'-phenylbenzamidine 4, or N,N-dimethylbenzamide 5, and N,N-dimethylthiobenzamide 7, resp.

IN LETZTER Zeit wurde mehrfach über die Addition von Isocyanaten und Senfölen an trisubstituierte Formamidine und völlig substituierte, in einen Heterocyclus eingebaute Amidine berichtet.¹⁻⁵ Die hierbei ablaufenden Austauschreaktionen erfordern die Annahme cyclischer Zwischenstufen, die, je nach der Richtung der sich anschliessenden Ringöffnung, entweder zum Ausgangsamidin A oder zum neuen Amidin B zerfallen. Die Isolierung von 1:1-Addukten und 1:2-Addukten in geeigneten Fällen wurde beschrieben.

Unsubstituierte sowie monosubstituierte Amidine, in wenigen Fällen auch N,N'-disubstituierte Amidine waren bereits früher mit Phenylisocyanat oder Phenylsenföl umgesetzt worden.⁶⁻⁹ Damals waren 1:1-Addukte isoliert worden, die als ringoffene Carbamoyl- bzw. Thiocarbamoylamidine aufgefasst worden waren. Über ihre Reaktivität, insbesondere im Hinblick auf Austauschreaktionen, ist jedoch nichts bekannt.

Wir setzten N,N-Dimethylbenzamidin 1 mit 1 Äquivalent Phenylisocyanat bei Raumtemp. in Äther um und erhielten in fast quantitativer Ausbeute ein kristallines Produkt 2. Unter gleichen Bedingungen lieferte 1 mit Phenylsenföl eine kristalline Verbindung 3. Die NMR-Spektren beider Verbindungen sind sehr ähnlich und zeigen ein Multiplett bei $\tau = 2.52$ für 10 Phenylprotonen und ein breites Singulett für 6 Protonen der Dimethylaminogruppe bei $\tau = 6.99$ (2) bzw. 6.86 (3). Die Molekulargewichtsbestimmung ergab das Vorliegen von 1:1-Addukten.

GC-Untersuchungen zeigten, dass 2 und 3 am Einspritzblock bei 300° praktisch momentan zerfallen, und zwar fanden wir bei 2 neben den Ausgangsprodukten 1

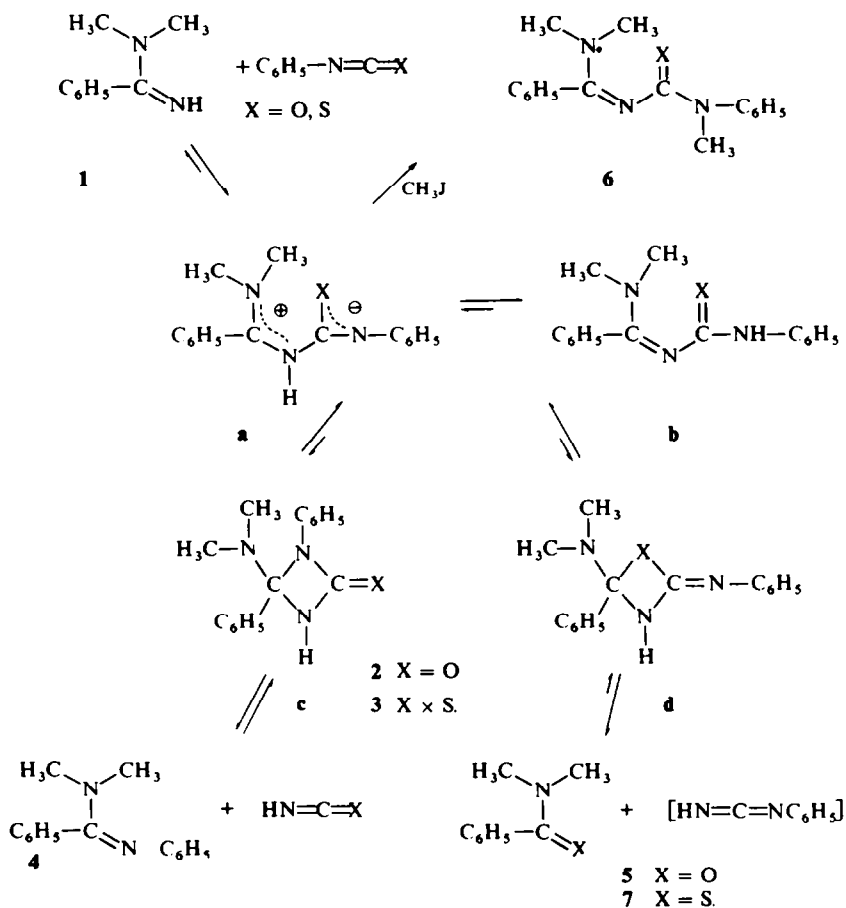


und Phenylisocyanat auch N,N-Dimethyl-N'-phenylbenzamidin **4** sowie wenig N,N-Dimethylbenzamid **5**. Unter diesen Bedingungen lieferte **3** dagegen quantitativ die Ausgangsprodukte zurück. Methylieren von **2** ergab N,N-Dimethyl-N'-(N"-methyl-N"-phenylcarbamoyl)-benzamidin **6**, dessen Struktur durch unabhängige Synthese aus **1** und N-Methyl-N-phenylcarbamoylchlorid sichergestellt wurde.

Die Beschreibung der Reaktionen von **2** (und **3**) erfordert die Annahme der tautomeren bzw. valenzisomeren Formen **a-d**, die untereinander durch Gleichgewichte verbunden sind. Die Entscheidung darüber, welche dieser Strukturen dem längerlebigen, isolierbaren Zwischenprodukt **2** zukommt, ist auf spektroskopischem Wege möglich, da bekannt ist, wie empfindlich die Wellenzahl der Carbonylabsorptionsbande im IR-Spektrum auf Änderungen der Valenzwinkel am Carbonyl-C-Atom anspricht. Für die Abhängigkeit der Carbonylfrequenz von der Ringgliederzahl cyclischer Ketone und von Lactamen liegt umfangreiches Material vor. Ganz entsprechend fanden wir bei der Auswertung der IR-Spektren von über 30 ringoffenen und cyclischen Harnstoffen (HCCl_3 bzw. $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ als Lösungsmittel) ein Ansteigen der Wellenzahlen der Amid-I-Banden von $1620\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ bei ringoffenen und Sechsringharnstoffen über etwa 1705 cm^{-1} für fünfgliedrige Ringe bis etwa 1775 cm^{-1} für 1,3-Diazetidinone-(**2**).¹⁰ Derartig hohe Frequenzen für $\text{C}=\text{O}$ -Banden in viergliedrigen Ringen wurden auch von Richter¹¹ mitgeteilt.

Das IR-Spektrum von **2** zeigt im Gegensatz zu dem von **3** eine Bande bei 1659 cm^{-1} (HCCl_3) bzw. 1628 cm^{-1} (KBr), was ein cyclisches Addukt **2c** oder **2d** ausschließt und recht gut mit den Werten für N,N-Dimethyl-N'-benzoylbenzamidin übereinstimmt, die mit 1639 cm^{-1} (CCl_4) bzw. 1630 cm^{-1} (KBr) angegeben wurden.¹² Auch die von Ulrich *et al.*² bei der Umsetzung von Guanidinen mit Isocyanaten isolierten Zwischenstufen, denen diese Autoren Diazetidinonstruktur zuschreiben, müssten auf Grund der angegebenen Frequenz von 1639 cm^{-1} eher in ringoffener Form vorliegen.

Die Tatsache, dass neben den NMR-Spektren auch die IR-Spektren von **2** und **3** weitgehend übereinstimmen und dass es möglich war, **3** durch Behandeln mit ver-



dünntem H_2O_2 leicht in **2** zu überführen, macht für **3** ebenfalls die ringoffene Struktur wahrscheinlich. Da die Frequenz der Amid-I-Bande von 1659 cm^{-1} die dipolare Struktur **2a** weitgehend ausschließt und in diesem Falle auch das NMR-Spektrum wegen der stark behinderten Rotation um die C—N-Einfachbindung zwei N-Methylprotonensignale ergeben müsste, nehmen wir an, dass den kristallinen Verbindungen die Strukturen **2b** und **3b** zukommen.

Die Thermolyse von **3** bei 100° im Einschlussrohr führte in einer kinetisch gesteuerten reversiblen Reaktion zu N,N-Dimethyl-N'-phenylbenzamidin **4**, das nach 12 Std. neben wenig N,N-Dimethylthiobenzamid **7** gefunden wurde. Der Reaktionsweg führt hier über **3c** und eine **3a** analoge dipolare Form und ist ein neues Beispiel der bereits mehrfach beschriebenen Austauschreaktion an Amidinen.^{2,5}

Über weitere 96 Std. fortgeführtes Erhitzen im Einschlussrohr bei 100° zeigte dann jedoch eine starke Zunahme der Konzentration von **7** bei gleichzeitiger Konzentrationsabnahme von **4**, das weitere 48 Std. später neben **7** nicht mehr nachweisbar war. Die langsame Bildung von **7** erfordert die Annahme einer thermodynamisch gesteuerten Reaktion über **3d** und einen entsprechenden **3a** analogen dipolaren Zustand, aus dem durch Abspaltung von Phenylcarbodiimid Dimethylthiobenzamid **7** entsteht. Ein prinzipiell gleiches Verhalten kann bei **2** beobachtet

werden, jedoch kann hier Benzonitril als energieärmstes Reaktionsprodukt vermutlich über im Gleichgewicht vorhandenes **1** gebildet werden,¹³ sodass die Konzentration an Dimethylbenzamid **5** gegenüber Benzonitril klein bleibt. Die Bildung von **5** und insbesondere von **7** stellt eine neue, bisher nicht beobachtete Variante der Austauschreaktionen an Amidinen dar.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die IR-Spektren wurden auf Perkin-Elmer, Modell 21 und 137 G, die NMR-Spektren auf einem Varian A-60A (TMS als innerer Standard) aufgenommen. Die Schmp. wurden auf einem Kofler-Block bestimmt, die GC-Trennungen erfolgten mit Perkin-Elmer F7, 1 m -Stahlsäule, 3 mm ϕ , 2% GE XE60/Chromosorb G-AW/DMCS, 80–100 mesh.

N,N-Dimethyl-N'-(N''-phenylcarbamoyl)-benzamidin (**2**)

Verbindung **1** (7.41 g; 50 mMol) wurde in 80 ml Äther gelöst und unter Rühren und Kühlen 5.95 g (50 mMol) Phenylisocyanat zugetropft. Nach 24 Std. hatten sich Kristalle abgeschieden. Ausbeute 12.27 g = 92% d.Th. weisse Nadelchen, Schmp. 121–122° (Benzol). $C_{16}H_{17}N_3O$ (267.1) Mol.-Gew. Gef: 251 (dampfdruckosmetrisch); IR: 3427 m (N—H), 1659 s (Amid I), 1579 s (C=N), CCl_3 -Lösung.

N,N-Dimethyl-N'-(N''-phenylthiocarbamoyl)-benzamidin (**3**)

Aus 7.41 g (50 mMol) **1** und 6.76 g (50 mMol) Phenylsenfö analog **2**, Ausbeute 13.87 g = 98% d. Th., gelbliche Prismen, Schmp. 147–149° (abs. Äthanol). $C_{16}H_{17}N_3S$ (283.4) Mol.-Gew. Gef: 264 (dampfdruckosmetrisch); IR: 3387 m (N—H), 1556 s (C=N), CCl_3 -Lösung.

N,N-Dimethyl-N'-(N''-methyl-N''-phenylcarbamoyl)-benzamidin (**6**)

(a) 100 mg **2** wurden mit 200 mg Methyljodid im zugeschmolzenen Rohr auf 80° erwärmt. Nach 1 Std. wurde abgekühlt und das Rk.-produkt durch präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄ (Essigester) von unverändertem Ausgangsmaterial und gebildetem **1** abgetrennt. Ausbeute 30 mg = 57% d.Th. Farblose Prismen, Schmp. 71°; IR: 1612 m (Amid I), 1582 s (C=N), CCl_3 -Lösung.

(b) 0.84 g (5 mMol) N-Methyl-N-phenylcarbamidsäurechlorid wurden in 10 ml Äther gelöst und zu einer Lösung von 1.48 g (10 mMol) **1** in 10 ml Äther gegeben. Innerhalb mehrerer Std. fielen 0.92 g N,N-Dimethylbenzamidiniumchlorid aus, die abfiltriert wurden. In der Ätherlösung verblieben 1.2 g **6**, die nach Abziehen des Lösungsmittels aus Essigester umkristallisiert wurden. Ausbeute 1.2 g = 86% d. Th. Die IR-Spektren der nach (a) und (b) erhaltenen Substanzen sind identisch.

Überführung von 3 in 2

Zu der Lösung von 1.5 g **3** in 10 ml CCl_3 wurden 10 ml 20 proz. H_2O_2 -Lösung gegeben und die Mischung 1 Std. kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde unverändertes **3** aus der Chloroformphase durch Zugabe von Äther ausgeschieden, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄, Essigester) gereinigt. Die Substanz wurde aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 600 mg = 42% d. Th. Schmp. 122°, Mischschmp. mit **2** ohne Depression, IR-Spektrum mit dem von **2** identisch.

Thermolyse von 2 und 3

Verbindung **2** (67 mg) bzw. **3** (70 mg; 0.25 mMol) wurden unter Zusatz von 270 mg bzw. 280 mg abs. CCl_3 im zugeschmolzenen Röhrchen auf die angegebenen Temperaturen erhitzt. Nach jeweils angegebener Zeit wurde das Reaktionsgemisch sowohl gas- als auch dünn-schicht-chromatographisch (Kieselgel GF₂₅₄, Äther) mit authentischen Proben der betr. Substanzen verglichen. **7** wurde durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄, Essigester) abgetrennt und seine Identität durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum gesichert.

1. GC der Thermolyseprodukte von 2
Säulentemp. 170°, Inj.-Block 290°, FID
Retentionszeiten

	min.
Phenylisocyanat	0.26
Benzonitril	0.37
N,N-Dimethylbenzamidin (1)	1.57
N,N-Dimethylbenzamid (5)	1.62
N,N-Dimethyl-N'-phenylbenzamidin (4)	3.90

Pyrolyse- Zeit (Stdtn)	Temp. (°C)	Peakflächenverhältnis	
		4:5	4: Benzonitril
4*	100	kein 5	> 20
24**	200	~ 17	< 0.3 kein 1
3**	300	~ 5	< 0.1

2. GC der Thermolyseprodukte von 3
Säulentemp. 150°, Inj.-Block 290°, FID
Retentionszeiten

	min.
Benzonitril	0.6
Phenylsenföf	0.8
N,N-Dimethyl-N'-phenylbenzamidin (4)	11.0
N,N-Dimethylthiobenzamid (7)	12.6

Pyrolyse- Zeit (Stdtn)	Temp. (°C)	Peakflächenverhältnis	
		4:7	Phenylsenföf: Benzonitril
12	100	2.52	3.5
96	100	0.51	
144	100	0	
12†	210	0	0.25

* Lösungsmittel CCl₄.

† ohne Lösungsmittel.

Danksagung—Die Autoren möchten sich beim Fonds der Chemie und bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die grosszügige Unterstützung der Arbeiten recht herzlich bedanken.

LITERATUR

- ¹ H. Ulrich, B. Tucker, F. A. Stuber und A. A. R. Sayigh, *J. Org. Chem.* **33**, 3928 (1968).
- ² H. Ulrich, B. Tucker und A. A. R. Sayigh, *Angew. Chem.* **80**, 281 (1968).
- ³ E. Dyer, T. E. Majewski und J. D. Travis, *J. Org. Chem.* **33**, 3931 (1968).
- ⁴ R. Richter, *Chem. Ber.* **101**, 3002 (1968).
- ⁵ R. Richter und W. P. Trautwein, *Ibid.* **102**, 931 (1969).
- ⁶ A. Pinner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **22**, 1600 (1899).
- ⁷ H. L. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.* **23**, 223 (1901).
- ⁸ R. Walther und R. Grossmann, *J. Prakt. Chem.* **78**, 478 (1908).
- ⁹ A. J. Hill und J. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **48**, 732 (1926).
- ¹⁰ G. Schwenker und R. Kolb, unveröffentlichte Versuche.
- ¹¹ R. Richter, *Chem. Ber.* **102**, 943 (1969).
- ¹² K. Bösl, Dissertation Karlsruhe (1968).
- ¹³ A. Bernthsen, *Liebigs Ann.* **184**, 321 (1876).