J. prakt. Chem. 337 (1995) 508–515

Journal für praktische Chemie
Chemiker-Zeitung
© Johann Ambrosius Barth 1995

Zur Aminolyse von Bis-Imidoylchloriden der Oxalsäure II [1] Umsetzung mit Diaminen und Aminoalkoholen

Dirk Lindauer, Rainer Beckert und Thomas Billert

Jena, Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, Friedrich-Schiller-Universität

Manfred Döring

Jena, Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität

Helmar Görls

Jena, Max-Planck-Arbeitsgruppe für CO_2-Chemie, Friedrich-Schiller-Universität

Eingegangen am 24. Mai bzw. 18. Juli 1994

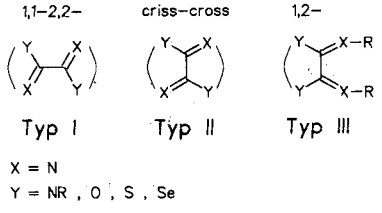
On the Aminolysis of Bis-Imidoylchlorides of Oxalic Acid. II. Reaction with Aliphatic Diamines and Aminoalcohols

Abstract The aminolysis of bis-imidoylchloride **1** derived from oxalic acid with several diamines and aminoalcohols was investigated. At room temperature diamines **2** as well as aminoalcohols **7** give mainly the cyclic amidines **3** and mixed amidine-imidates **8** in moderately up to good yields. While cis-1,2-diaminocyclohexane yields at room temperature the bicyclic amidine **3a**, the trans isomer reacts to **3b** only when heated for several hours. Depending on the conditions, the racemic 1,2-diaminopropane **2h** gives derivatives of pyrazine **3h** or the open-chain amidine **5** resulting from an oxidative aromatization and subsequent hydrolysis. Histamine **2i** and 1,8-diamino-3,6-dioxaoctane **2p** react selectively with **1** to seven- respectively twelve-membered heterocycles **3i** and **3p**. The mixed aliphatic and aromatic diamines **2n, o** show an anomalous behaviour leading to 2,2′-bis-chinazolines **3n, o**.

In comparison with acyclic oxalic amidines the new cyclic derivatives show less molecular dynamic in their nmr spectra. In some cases, a s-trans-arrangement of the amidine substructure was observed.

Einleitung

Nachdem gezeigt wurde [1], daß zahlreiche aromatische und aliphatische Amine mit unterschiedlichem Substituentenmuster und funktionellen Gruppen mit Bis-Imidoylchloriden der Oxalsäure glatt zu Oxalamidinen reagieren, sollten auch Diamine bzw. Aminoalkohole dieser Reaktion zugänglich gemacht werden. Als grundlegende Arten von heterocyclischen Verbindungen unter Einbeziehung der Oxalsäuresubstruktur gelten nachstehende 3 Typen:



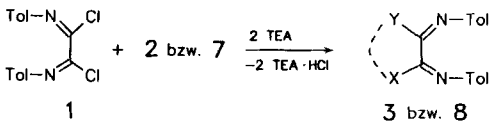
Die meisten cyclischen Oxalamidine bzw. -imidate etc. sind der Reihe der 2,2′-Bis-Azole (Typ 1), deren Hydroderivaten bzw. höhergliedrigen Homologen zuzuordnen. So findet man diesen Strukturtyp als Bestandteil funktioneller Naturstoffe wie z.B. im Firefly-Luciferin; auch sind zahlreiche Amidine als Folgeprodukte des Dicyans beschrieben [2–4]. Stellvertretend für Systeme des Typs II seien hier die Tetra-azapentalene sowie Fluoflavin aufgeführt. Von den wenigen bekannten Derivaten des Typs III seien die 1,3-disubstituierten 2-Oxo-4,5-bis[trifluormethylimino]-imidazolidine mit ausgeprägten fungiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften [5] sowie die von uns dargestellten [6] 2,3-Diaminochinoxaline genannt, die sich durch eine hohe Aktivität gegen Mycobacterien auszeichnen.

Da eine effektive Komplexierung katalytisch relevanter Metalle besonders durch Typ III realisiert wird, war es von Interesse, heterocyclische Verbindungen zu synthetisieren, bei denen beide Oxalsäure-C-Atome Ringglieder eines cyclischen Systems darstel-

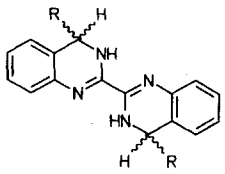
len. Bei Einbindung von Diaminen mit stereogenen Zentren können chiral modifizierte Heterocyclen mit 1,4-Diazadiensubstruktur, deren Anwendungsgebiet die asymmetrische Synthese ist, erhältlich sein. Da Bis-Imidoylchloride der Oxalsäure leicht zugängliche und stabile C_2-Bausteine darstellen, sollte deren Aminolyse auch hier die Methode der Wahl zur Synthese entsprechender cyclischer Oxalamidine sein.

Aminolysereaktionen von 1 mit Diaminen

Als Modellsubstanz wurde in allen untersuchten Fällen N,N'-Bis[4-tolyl]-oxalimidoylchlorid **1** der Aminolyse mit Diaminen und Aminoalkoholen unterzogen. Dabei fanden wir ein ähnliches Verhalten wie schon bei Umsetzungen mit Mono-Aminen. Während aliphatische Diamine in der Regel schon bei Raumtemperatur entsprechende cyclische Amidine liefern, bedarf es bei aromatischen Vertretern drastischerer Bedingungen. Da häufig dunkelgefärbte Nebenprodukte auftreten, empfiehlt sich in jedem Fall eine Aufarbeitung der Reaktionslösung durch Flash-Chromatographie. Aus Tabelle 1 sind die von uns untersuchten Diamine zu entnehmen, die Strukturvielfalt erstreckt sich vom achiralen bis- primären 1,2-Diamin **2a** über chirale 1,2-sekundär-



1 3 bzw. 8

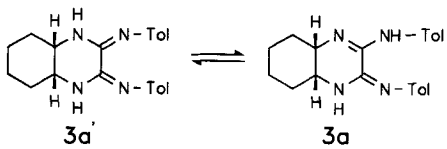


3n : R= Me
3o : R= Ph

	X	Y	Cyclisiertes Diamin **2** bzw. Aminoalkohol **7**
3a	NH	NH	cis-1,2-Diaminocyclohexan
3b	NH	NH	(±)-trans-1,2-Diaminocyclohexan
3c	NH	NH	(1S,2S)-(+)-trans-1,2-Diaminocyclohexan
3d	NH	NH	(1R,2R)-(-)-trans-1,2-Diaminocyclohexan
3e	NH	NH	trans-(±)-2,3-Diaminonorbornan
3f	NH	NH	(+)-1,2-Diphenylethylendiamin
3g	NH	NH	(-)-1,2-Diphenylethylendiamin
3h	NH	NH	(±)-1,2-Diaminopropan
3i	N-	NH	Histamin
3j	NH	NH	Isophorondiamin (Gemisch der Stereoisomeren)
3k	N-	NH	(S)-2-Aminomethylpyrrolidin [10]
3l	NH	NH	1,2,2-Trimethylcyclopentan-1,3-diamin (aus D-Camphersäure [11])
3m	NH	NH	1,3-Diaminoadamantan
3p	NH	NH	1,8-Diamino-3,6-dioxa-octan
8a	O	NH	L-Alaninol
8b	O	N-	L-Prolinol
8c	O	NMe	L-Ephedrin

primäre Vertreter **2k** bis zum bicyclischen Bornanderivat **2e** bzw. dem langkettigen bis-terminalen 1,8-Diamino-3,6-dioxa-octan **2p**.

Die Umsetzung von cis-/trans-1,2-Diaminocyclohexan im doppelten Überschuß mit **1** bei Raumtemperatur führte nach 2 Tagen ausschließlich und quantitativ zum cyclischen cis-Amidin **3a**, was durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse gesichert wurde. Davon abgetrenntes, reines trans-Diamin **2b** (als Racemat) erbrachte erst nach 5 Tagen bei 40 – 60 °C eine quantitative Reaktion zu **3b**. Analog gelangt man von den enantiomerenreinen Diaminen **2c, d** zu **3c, d**. Dieser Sachverhalt ermöglicht eine effiziente Trennung der diastereomeren 1,2-Cyclohexandiamine über Amidinbildung. Aufmerksamkeit verdient bei der Kristallstrukturanalyse die Tatsache, daß im Kristall eine C=N-Bindung endo-, die andere exocyclisch angeordnet ist. Im IR-Spektrum äußert sich dies durch zwei separate NH-Absorptionen; im ^{1}H-NMR-Spektrum findet man bei -50 °C in $CDCl_3$ 2 Singuletts für die Tolyl-CH_3-Gruppe. Beides allein sind jedoch kein eindeutiger Beweis für das Vorliegen dieses durch Kristallstrukturanalyse gefundenen Vorzugstautomeren **3a** in Lösung.



3a' 3a

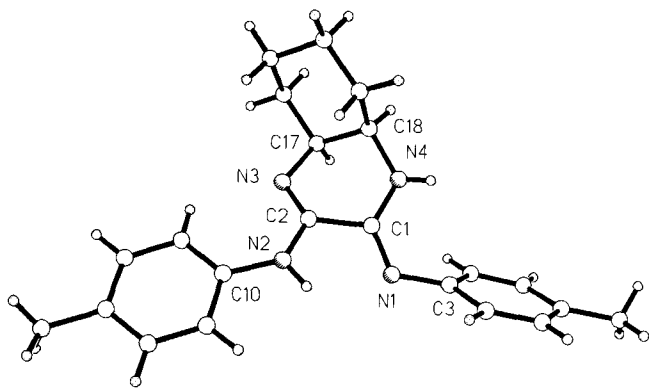
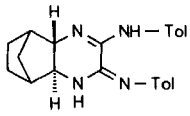


Abb. 1 Kristallstruktur des aus cis-1,2-Diaminocyclohexan erhaltenen Amidins **3a**

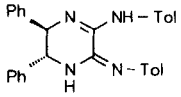
Die in Form der enantiomerenreinen trans-Verbindungen **2c** und **2d** erhältlichen Amidine **3c** und **3d** zeigen ein strukturell ähnliches Verhalten wie die aufgezeigte cis-Verbindung **3a**. Die leichte Komplexbildung von **3c** und **3d** mit $Mo(CO)_6$ als Modellsubstanz sowie erste Ergebnisse beim Einsatz in asymmetrischen Katalysen waren Anlaß für die Synthese von Verbindung **3e**. Die Auswertung der NMR-Spektren weist ebenfalls auf ein mit **3a** identisches Verhalten hin. Die Linienbreite der Signale für die N-substituierten Norbornan-C-Atome ist vergleichbar groß wie bei den von uns beschriebenen

[1] gemischt aromatisch-aliphatisch substituierten, acyclischen Vertretern dieser Verbindungsklasse.

Recht schwierig gestalteten sich die Synthesen der Amidine **3f** und **3g**. Einem breiten Produktspektrum mit zum Teil polymeren Verbindungen bei Reaktionstemperaturen über 40 °C kann durch Reaktionszeiten von 7 Tagen bei max. 20 °C entgegengewirkt werden, wobei ein fast quantitativer Umsatz erreicht wird. Auch hier deutet sich eine bevorzugt s-transoide Anordnung der Amidinsubstruktur an. Die Auswertung der 2D-^{1}H-^{13}C-korrelierten Spektren zeigt deutlich zwei verschiedene NH-Signale bei 5,69 ppm und 8,65 ppm sowie 2CH-Signale.



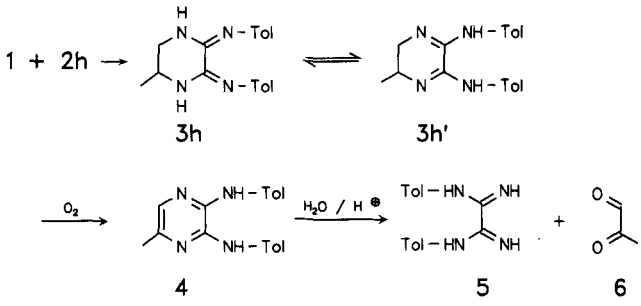
rac-3e



3f , 3g

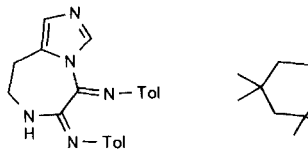
Bei der Umsetzung von **1** mit einem Überschuß rac-1,2-Diaminopropan **2h** ohne Zusatz von TEA als Hilfsbase entstand nicht das erwartete Pyrazinderivat **3h**, sondern im Zuge einer Redoxreaktion das sonst nur über Dicyan zugängliche Amidin **5**. Die Ausbeuten liegen bei 80 % nach einer Reaktionszeit von 10 min. Führt man hingegen die gleiche Reaktion in Gegenwart von TEA und unter Luftausschluß durch, so färbt sich die Lösung tiefgelb, und man erhält als Hauptprodukt das Pyrazinderivat **3h**, welches nach Flash-Chromatographie als gelbes Öl anfällt. Nach längerem Stehen an der Luft zersetzt es sich zu Verbindung **5**. Als effektive Trennmethode bietet sich hier die Umsetzung mit $Mo(CO)_6$ an. Während **5** unkomplexiert in Lösung verbleibt, fällt **3h** in Form seines Mo-Komplexes nach dem Abkühlen aus und kann durch Filtration separiert werden. Die Bildung von **5** läßt sich deuten über zunächst gebildetes **3h**, das in seiner prototropen Form **3h'** ein Dihydropyrazin darstellt und oxidativ zum Pyrazin **4** umgewandelt wird. Anschließende Hydrolyse liefert das Amidin **5** und als Dicarbonylsystem Methylglyoxal **6**, welches durch GC/MS nachgewiesen wurde. Gestützt wird dieser Bildungsweg durch die Beobachtung, daß bei chromatographischer Reinigung von **3h** an nicht entgastem Kieselgel stets eine partielle Zersetzung zu **5** stattfand. Erst bei Verwendung von silanisiertem Kieselgel sowie Argon als Schutzgas konnte diese, durch das Protonen beladene Adsorbens initiierte, hydrolytische Spaltung unterdrückt werden.

Unerwartet selektiv unter Ringschluß, wenn auch nur mit 20 %iger Ausbeute verlief die Reaktion von **1** mit Histamin **2i**. Neben größeren Mengen oligomerer Beiprodukte wurde hier über eine Cyclisierung der primären Alkylaminogruppe und des sekundären Imidazol-NH-Atoms der Bicyclus **3i** erhalten. Durch sein Massenspektrum sowie die Elementaranalyse wird das Amidin **3i** eindeutig als 1:1-Cyclisierungsprodukt

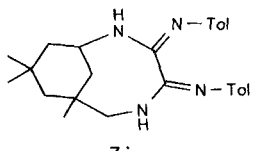


ausgewiesen. Mit fast quantitativer Ausbeute gelang die Umsetzung mit Isophorondiamin **2j** (Gemisch der Stereoisomeren). Im Gegensatz zum Diastereomerengemisch der 1,2-Diaminocyclohexane erhält man hierbei das Gemisch der stereoisomeren Amidine vom Typ **3j** bei stöchiometrischen Einsatz des Diamins. Eine einfache chromatographische Trennung der Diastereomerenpaare mittels Flash-Chromatographie gelingt hier nicht.

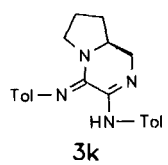
Seit den Pionierarbeiten von Enders Anfang der achtziger Jahre finden Prolinderivate immer wieder Verwendung als effiziente Auxiliare [7–9]. Wir setzten (S)-2-Aminomethylpyrrolidin ein, welches durch Reduktion von L-Prolinamid [10] zugänglich war. Die Cyclisierung führte ebenfalls wieder selektiv zu einem chromatographisch isolierbaren Produkt **3k**. Auch hier weist das ^{13}C-NMR-Spektrum in den verwendeten Lösungsmitteln auf ein bevorzugtes Tautomeres hin, welches analog **3a** in der transoiden Form vorliegt. Die Konsequenz ist die Bildung eines dinuclearen Cu^{2+}- Komplexes, der von uns zur Zeit als Katalysator für ausgewählte Reaktionen wie z.B. Cyclopropanierungen getestet wird. Ähnliche Bedeutung wie Prolin erlangten Campherderivate als Auxiliare. So läßt sich D(+)Camphersäure recht einfach zum entsprechenden 1,3-Diamin **2l** abbauen [11]. Das daraus erhältliche cyclische Amidin **3l** zeigt ein **3a** analoges Verhalten bezüglich der Prototropie. Zwecks Vereinfachung ist in sämtlichen Formelbil-



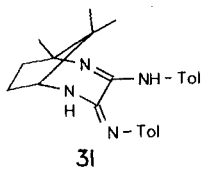
3i



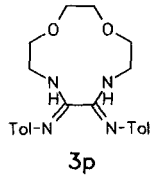
3j



3k



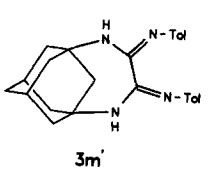
3l



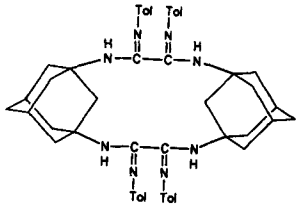
3p

dern nur das von uns in den verwendeten Lösungsmitteln gefundene Vorzugstautomer angegeben.

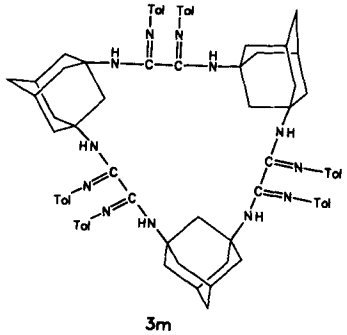
Während 1-Aminoadamantan glatt zum Amidin reagiert [1], war bei der Umsetzung von 1,3-Diaminoadamantan aufgrund beträchtlicher Ringspannungen eine Bildung der cyclischen Verbindung **3m'** fraglich. Das freie Diamin wurde mittels Natriummethanolat aus dem Dihydrochlorid freigesetzt und in Gegenwart von TEA bei Raumtemperatur unter inerten Bedingungen umgesetzt. Tatsächlich erhält man nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur ein cyclisches Amidin **3m**, welches durch Umfällen mittels n-Heptan aus Toluol gereinigt wurde. Charakteristisch für diese Verbindung ist ihre Hydrolyse – als auch thermische Empfindlichkeit. Bestätigt finden wir die Struktur des Macrocyclus **3m'** durch den Molpeak bei m/e = 1195 sowie durch die ^{13}C- und ^{1}H-NMR-Spektren. Hier findet man nur 5 Signale für das Adamantylgerüst sowie 1 Signal (geringe Linienbreite) für die Tolyl-Methylgruppe : Indiz für die Symmetrie dieser Verbindung. Ein von uns vorerst postuliertes 1:1-Cycloacylierungsprodukt konnte durch ein mittels DCI-Technik aufgenommenes Massenspektrum ausgeschlossen werden. Dazu angestellte quantenchemische Berechnungen stützen dies, indem für die ohnehin lange Oxalsäure-C-C-Bindung ein Bruch prognostiziert wird. Das formale 2:2-Produkt **3m''** scheint auch noch beträchtliche Ringspannung aufzuweisen, läßt sich allerdings in Spuren im MS anhand des Molpeaks bei m/e = 797 (DCI) nachweisen. Während **3a** schon mit $Mo(CO)_6$ einen stabilen Komplex bildet, geht **3m** selbst mit 2,5-Norbornadienmolybdaentetracarbonyl bei Raumtemperatur keinerlei Reaktion ein. Da beim Erhitzen von **3m** über 40 °C eine Verharzung der Substanz stattfindet, könnte dies Ursache für das Fehlschlagen der Komplexierung sein.



3m'



3m''



3m

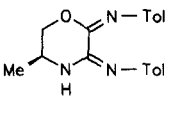
Anormal reagierten die beiden 1,3-Diamine **2n** und **2o** mit dem Imidoylchlorid **1**. Diese durch Reduktion aus den Oximen der entsprechenden 2-Nitrophenone als Racemate erhältlichen Amine reagieren mit Oxalylchlorid zu den erwarteten Diazepinen [12]. Mit dem bezüglich der Elektrophilie abgeschwächten Bis-Imidoylchlorid **1** wurden in beiden Fällen keine Siebenring-Heterocyclen, sondern die 2,2'-Bis[chinazoline] **3n** bzw. **3o** isoliert. Diese den cyclischen Oxalamidinen von Typ I zuzuordnenden Substanzen deuteten schon in den ^{1}H-NMR-Spektren, bedingt durch das Fehlen der Signale für die 4-Tolyl-Methylgruppe, eine andere Cyclisierungstendenz an. Wahrscheinlich wird zunächst aus **1** und **2n** bzw. **2o** unter Angriff der nucleophileren Alkyl-NH_2-Gruppe ein offenkettiges Amidin gebildet, welches sich im Sinne einer intramolekularen "Umamidierung" zu den Chinazolinen stabilisiert. Als Abgangsgruppe fungiert neben Chlorid 4-Toluidin, welches durch Dünnschichtchromatographie qualitativ nachweisbar war. Somit wurden bei dieser Reaktion nur die beiden Oxalsäure-C-Atome in das Substrat eingebaut. Eine Übertragung dieser Kondensation auf Oxalsäurediethylester als C_2-Baustein lieferte ebenfalls **3n** bzw. **3o**, allerdings unter drastischeren Bedingungen und in geringeren und schwer reproduzierbaren Ausbeuten. Auch in den Massenspektren sind der Molpeak und ein schwacher Peak für M/2 ein Indiz für die symmetrische Struktur gemäß **3n, o**. Da sowohl für das Methin-Proton an Position **4** des Chinazolins **3n** als auch für die koppelnde Methylgruppe nur jeweils ein Signal, wenn auch etwas verbreitert, gefunden wird, scheint auch bei dieser Cyclisierung analog zur Umsetzung von racemischen aliphatischen Aminen (siehe Teil I) nur ein Diastereomeres gebildet zu werden.

Ein weiteres interessantes Ergebnis erbrachte die Umsetzung von 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan **2p** mit **1**. Ohne gezielte Anwendung des Verdünnungsprinzips konnte neben geringen Mengen polymerer Beiprodukte durch chromatographische Trennung das cyclische Amidin **3p** isoliert werden. Auch diese Verbindung eignet sich nach ersten orientierenden Versuchen zur gleichzeitigen Komplexierung von Alkali- und Übergangsmetallen.

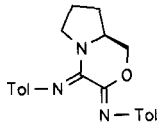
Umsetzung des Bis-Imidoylchlorids 1 mit Aminoalkoholen

Durch Reduktion von enantiomerenreinen Aminosäuren mittels $LiAlH_4$ konnten in guten Ausbeuten die entsprechenden, chiralen 1,2-Aminoalkohole **7a, b** erhalten werden. Schließlich wurde L-Ephedrin **7c** als Modellsubstanz mit **1** cyclisiert, da Ephedrinderivate schon seit langem erfolgreich als Auxiliare Verwendung finden [13]. Trotz des wesentlich abgeschwächten nucleophilen Charakters, bedingt durch die OH-Gruppe, konnten alle drei Aminoalkohole **7a–c** recht glatt mit dem Bis-Imidoylchlorid **1** cycloacyliert werden. Die neuerhaltenen Verbindungen vom Typ **8**, einerseits Amidine, ande-

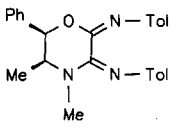
rerseits Imidate fielen in allen Fällen in sehr guten Ausbeuten und kristallin an. Ihre Struktur als Derivate des 1,4-Oxazins wird durch Elementaranalyse, Massenspektren sowie ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie gestützt. Da durch den Ringschluß und die Cyclisierung über eine OH-Gruppe ein geringeres Maß an Isomerisierungen (E/Z-, Prototropie) und damit weniger Dynamik in das Molekül hineingetragen wird, sind die NMR-Spektren von **8a–c** dementsprechend leichter interpretierbar. So zeigt **8b**, das O-Analogon zu **3k** sowohl in den ^{1}H- als auch ^{13}C-NMR-Spektren Signale deutlich geringerer Linienbreite als im Stickstoffderivat.



8a



8b



8c

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft seien für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten gedankt. Des weiteren gilt unser Dank der DEGUSSA-AG und der BASF-AG für die Bereitstellung der verwendeten Chemikalien. Herrn Dipl.-Chem. B. Wiedel danken wir für die Anfertigung der Molekülberechnungen. Herrn Dr. G. Penzlin (Beilstein-Institut) danken wir für die kritischen Hinweise zur Struktur der Amidine.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch Galen II nach Boëtius der Firma Cambridge Instruments bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem IR-Spektrometer FTS-25 der Firma BIO-RAD. Sämtliche Elementaranalysen wurden mittels eines CHN-Automaten CHNS-932 der Firma Leco angefertigt und bewegen sich innerhalb der geforderten Toleranzbereiche. Die Massenspektren wurden an einem Quadrupol Massenspektrometer "Trio 2000" der Firma Fissons aufgenommen. Für **3m** wurde als Spezialtechnik das PCI-Verfahren (Reaktantgas Methan) an einem Spektrometer SSQ-710 der Firma Finnagan MAT verwendet. Die ^{1}H-NMR-Spektren bzw. ^{13}C-NMR-Spektren wurden an einem AC-250 bzw. AMX-400-Spektrometer der Firma Bruker angefertigt. Für alle Verbindungen des Typs **3** wurde $CDCl_3$ als Lösungsmittel verwendet (wenn nicht anders angegeben). Die quantenchemischen Berechnungen für **3m** erfolgten mittels AM1 (MOPAC6).

Röntgenstrukturanalyse von **3a:**

Die kristallographische Strukturbestimmung erfolgte an einem farblosen, quaderförmigen Kristall auf einem Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer mit MoKα-Strahlung (λ = 0.71069 Å, Graphit-Monochromator) bei Raumtemperatur mittels Least-Squares-Verfeinerung der 2Θ-Werte von 25 Reflexen im Bereich von $14.1 \leq \Theta \leq 20.4°$. Röntgenintensitäten bis zu $\Theta_{max.} = 27°$ wurden in ω-2Θ Abtastung gemessen. Eine Lorentz- und Polarisationskorrektur wurde durchgeführt [14]. Eine Absorptionskorrektur erfolgte nicht.

Die Struktur wurde mittels Direkter Methoden gelöst (SHELXS-86 [15]), wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert wurde. Durch Differenzfouriersynthesen konnten die restlichen Nichtwasserstoffatome ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren anisotrop verfeinert [16]. Die Wasserstoffatome wurden durch Differenzfouriersynthese lokalisiert und isotrop verfeinert. Der abschließende R-Wert konvergierte bei 0.045 (R_w = 0.057).

Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, W-7513 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58434, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Kristallographische Daten für (**3a**)

Kristallmorphologie	farbloser Quader
Summenformel	$C_{22}H_{26}N_4$
Molekulargewicht	346,5 g/mol
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/n$ (no. 14)
Gitterparameter	a = 11.601 (2) Å
	b = 9.840 (2) Å
	c = 16.763 (2) Å
	β = 97.34 (1) °
Elementarzellenvolumen V	1898 (1) Å^3
Dichte (ber.)	1.21 gcm^{-3}
Formeleinheiten Z	4
Absorptionskoeffizient μ (MoKα)	0.7 cm^{-1}
Θmax.	27°
symmetrieunabhängige Reflexe	4324 (aus 4732)
beobachtete Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	3147
Anzahl verfeinerter Parameter	340
R	0.045
R_w	0.057
EOF	1.85
Restelektronendichte	0.17 eÅ^{-3}

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der cyclischen Amidine 3a–p bzw. der Oxazine 8a–8c

20 mmol (6,1 g) **1** werden in 150 ml trockenem Toluol gelöst. Die tiefgelbe Lösung wird mit 5,5 ml (40 mmol) Triethylamin (TEA) versetzt, wobei sich die Lösung etwas dunkel färbt. Es wurden nun 20 mmol des jeweiligen aliphatischen Diamins **2** oder des Aminoalkohols **7** zugegeben und bei Raumtemperatur solange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein oder nur wenig **1** nachweisbar ist. Meist äußert sich dies auch in einem deutlichen Aufhellen der Lösung. Es wird nun vom entstandenen TEA x HCl abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbe, meist ölige Rückstand wird mit Diethyl- bzw. tert.-Butyl-methylether zur Kristallisation gebracht. Anschließend wird aus n-Heptan bzw. tert.-Butylmethylether umkristallisiert und gegebenenfalls chromatographiert.

5-Methyl-N,N'-di-p-tolyl-5,6-dihydropyrazin-(±)trans-2,3-diamin (**3h**)

Setzt man das Diamin **2h** im doppelten Überschuß ein (wirkt gleichzeitig als Hilfsbase), erwärmt sich die Reaktionslösung auf 50 °C. Nach 5 min. ist die Umsetzung quantitativ. Die

Tabelle 1 Cyclische Oxalamidine **3** sowie Oxazinderivate **8**, systematische Namen, Ausbeuten, Schmelzpunkte, Summenformel, Molmassen und massenspektroskopische Daten

Nr.	Name	Ausb.[%] Fp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	MS m/e (%)
3a	cis-[p-Tolyl-(3-p-tolylimino-3.4.4a.5.6.7.8.8a-octahydro-chinoxalin-2-yl-)amin]	94[a] 83–85	$C_{22}H_{26}N_4$ (346,5)	346 [M^+] (75); 345 (100); 248 (22); 186 (10); 118 (12); 90 (21);
3b	trans(±)-[p-Tolyl-(3-p-tolylimino-3.4.4a.5.6.7.8.8a-octahydro-chinoxalin-2-yl)amin]	90[b] 136–138	$C_{22}H_{26}H_4$ (346,5)	347 [M^++1] (8); 346 [M^+](42); 345 (100); 248 (12); 186 (5); 131 (12); 106 (12); 91 (17);
3c	trans(+)-[p-Tolyl-(3-p-tolylimino-3.4.4a.5.6.7.8.8a-octahydro-chinoxalin-2-yl)amin]	92[c] 136–138	$C_{22}H_{26}N_4$ (346,5)	identisch mit **3b**
3d	trans(-)-[p-Tolyl-(3-p-tolylimino-3.4.4a.5.6.7.8.8a-octahydro-chinoxalin-2-yl)amin]	94[d] 136–138	$C_{22}H_{26}N_4$ (346,5)	identisch mit **3b**
3e	N,N′-Di-p-tolyl-4a.5.6.7.8.8a-hexahydro-5.8-methano-chinoxalin-(±)trans-2.3-diamin	65 Öl	$C_{23}H_{26}N_4$ (358,5)	358 [M^+] (2); 356 (6); 340 (3); 250 (2) 145 (3); 106 (100); 91 (15); 77 (19);
3f	5R, 6R-Diphenyl-N,N′-di-p-tolyl-5,6-dihydro-pyrazin-2,3-diamin	80[e] 165–167	$C_{30}H_{28}N_4$ (444,6)	445 [M^++1] (6); 444 [M^+] (7) 443 (3); 355 (18); 348 (7); 221 (43); 180 (16); 106 (100); 91 (41);
3g	5S,6S-Diphenyl-N,N′-di-p-tolyl-5,6-dihydropyrazin-2,3-diamin	84[f] 165–167	$C_{30}H_{28}N_4$ (444,6)	identisch mit **3f**
3i	p-Tolyl-(2-p-tolylimino-1.4.8.-triaza-bicyclo[5.2.1]-deca-3.7(10).8-trien-3-yl)amin	15 Öl	$C_{21}H_{21}N_5$ (343,4)	344 [M^++1] (4); 343 [M^+] (16); 342 (30); 328 (20); 268 (33); 145 (100); 107 (65); 91 (65);
3j	p-Tolyl-(7.9.9-trimethyl-4-p-tolylimino-2,5-diaza-bicyclo[5.3.1]undec-2-en-3-yl)-amin	85 145–148	$C_{26}H_{34}N_4$ (402,6)	403 [M^++1] (1); 402 [M^+] (2); 400 (3); 323 (3); 236 (10); 133 (16); 107 (65); 106 (100); 91 (22);
3k	(S)-p-Tolyl-(4-p-tolylimino-1.4.6.7.8.8a-hexahydropyrrolo[1.2-a]pyrazin-3-yl)amin	50[g] 155–156	$C_{21}H_{24}N_4$ (332,4)	333 [M^++1] (6); 332 [M^+] (63); 331 [M-1] (100); 317 (18); 130 (17); 107 (12); 91 (4);
3l	1.9.9-Trimethyl-N3-N4-di-p-tolyl-2.5-diaza-bicyclo[4.2.1]nona-2.4-dien-3.4-diamin	65 192–195	$C_{24}H_{30}N_4$ (374,5)	375 [M^++1] (1); 374 [M^+] (3); 372 (4); 359 (2); 332 (5); 283 (15); 269 (11); 100 (100); 91 (84);
3m	N^3,N^4,N^8,N^9,N^{13},N^{14}-Hexa-p-tolyl-2,5,7,10,12,15-hexaaza-1,6,11(1,3)-triadamantana-cyclopentadecaphan-2,4,7,9,12,14-hexaen-3,4,8,9,13,14-hexaamin	45 184–187	$C_{78}H_{90}N_{12}$ (1195,6)	DCI: 1196 [M+H^+]
3n	2,2′-Bis[4-Methyl-3,4-dihydrochinazolin]	67[h] 215–217	$C_{18}H_{18}N_4$ (290,4)	290 [M^+] (3); 257 [M^+-CH_3] (100); 259 (13); 145 (3); 130 (34); 120 (45);
3o	2,2′Bis[4-Phenyl-3,4-dihydrochinazolin]	62[h] 277–279	$C_{28}H_{22}N_4$ (414,5)	414 [M^+]; 337 [M^+-C_6H_5] (100); 207 (9); 182(27); 168 (29); 130 (27);
3p	p-Tolyl-[9-p-tolylimino-1,4-dioxa-7,10-diaza cyclododec-7-en-8-yl]amin	50 Öl	$C_{22}H_{28}N_4O_2$ (380,5)	381 [M^++1] (8); 380 [M^+] (25); 379 (10); 350 (3); 274 (15); 235 (12); 159 (30); 147 (50); 132 (100); 120 (50);
8a	[5(S)-Methyl-2-p-tolylimino-5,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl]-p-tolyl-amin	65[i] 164–167	$C_{19}H_{21}N_3O$ (307,4)	308 [M^++1] (5); 307 [M^+] (25); 306 (53); 135 (24); 107 (100); 91 (28);
8b	(S)-N,N′-Di-p-tolyl-tetrahydro-pyrrolo-[2,1-c][1,4]oxazin-3,4-diylidendiamin	90[j] 122–124	$C_{21}H_{23}N_3O$ (333,4)	334 [M^++1] (12); 333 [M^+] (62); 332 (100); 318 (12); 131 (18); 118 (22); 91 (23);
8c	(R,S)-2,3-Bis-[p-Tolylimino]-4,5-diethyl-6-phenyl-morpholin	86[k] 164–165	$C_{26}H_{27}N_3O$ (397,5)	398 [M^++1] (23); 397 [M^+] (85); 396 (95); 280 (25); 264 (23); 146 (100); 118 (92); 117 (80); 91 (87);

[a] Bei Einsatz der doppelten theoretischen Diaminmenge kann nach 2 Tagen Reaktionszeit Diamin **2b** chromatographisch von **3a** abgetrennt werden. [b] 5 Tage Reaktionszeit bei 60 °C; [c] $[\alpha]^{24}$=+169,2 (0,97 in Essigester); [d] $[\alpha]^{24}$=-169,3 (1,0 in Essigester); [e] $[\alpha]^{20}$=-15,7 (0,26 in Aceton); [f] $[\alpha]^{20}$=+15,9 (0,27 in Aceton); [g] $[\alpha]^{24}$=+84,4 (0,23 in Aceton); [h] Umkristallisation aus DMF/H_2O; [i] $[\alpha]^{24}$=-7,5 (0,24 in Aceton); [j] $[\alpha]^{22}$=404,4 (0,23 in Aceton); [k] $[\alpha]^{21}$=+294,8 (0,35 in Essigester)

farblose Reaktionslösung wird vom ölig anfallenden Diamin-dihydrochlorid abdekantiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit tert.-Butyl-Methylether zur Kristallisation gebracht und aus n-Heptan umkristallisiert. Ausbeute: 80 % – Verbindung: **5**. Eine Umsetzung unter strengem Ausschluß von Feuchtigkeit und Luft liefert nach Entfernen des TEA x HCl eine tiefgelbe Lösung. Im Vakuum wird das Lösungsmittel entfernt und der ölige Rückstand mittels

Tabelle 2 ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten für die cyclischen Oxalamidine vom Typ **3** bzw. für die Oxazinderivate von Typ **8**

Nr.	δ [ppm]
3a	^{1}H-NMR: 1,34 [d, 2H, CH_2]; 1,63 [s, 6H, CH_2]; 2,29 [s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 3,58 [2H, 2 x CH-N]; 4,84 [(breit), 1H, NH]; 7,11 [d, 8H, aromatische H]; 8,39 [(breit), 1H, NH]; ^{13}C-NMR: 20,80 [CH_3-tolyl]; 22,03; 29,84; 50,05; 52,98; 120,09; 129,73; 131,96; 128,85; 144,00; 145,55 [(breit), C=N];
3b[a]	^{1}H-NMR: 1,19; 1,74; 1,98; [3d, 8H, CH_2]; 2,29 [s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 3,05 [s, 2H, 2 x CH]; 4,3 [s (breit), 1H, NH]; 7,10; 7,23 [2d, 8H, aromatische H], 8,2 [s (breit), 1H, NH); ^{13}C-NMR: 20,79 [CH_3-tolyl]; 24,57; 32.06; 57,53; 119,75; 120,02; 129,72; 132,10; 145,91 [(breit) C=N];
3e	^{1}H-NMR: 0,89 – 1,55 [m, 6H, norbornyl H]; 2,26 [s, 8H, 2 x CH_3-tolyl + norbornyl H]; 3,34; 3,67 [2s, 3H, 1 x NH + 2 x CH]; 6,92 [s, 8H, aromatische H]; 7,49 [s (breit), 1H, NH]; ^{13}C-NMR: 8,61; 10,96 [CH_2-norbornyl]; 20,79[CH_3-tolyl]; 26,80; 35,65; 39,83; 41,54; 61,71; 119,74; 121,62; 129,24; 129,66; 132,13; 137,86; 145,90 [(breit) C=N];
3f[b]	^{1}H-NMR: 2,26 [s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 4,25; 4,80 [2d, 2H, 2 x CH]; 5,22 [s, 1H, NH]; 6,95 – 7,20 [m, 18H, aromatische H]; 8,65 [s, 1H, NH]; ^{13}C-NMR: 20,76 [CH_3-tolyl]; 62,47 [CH]; 66,75 [CH]; 118,62; 119,69; 121,20; 126,57; 126,94; 127,65; 128,07; 128,16; 128,38; 128,84; 129,23; 129,70; 129,82; 130,33; 131,16; 133,24; 137,39; 138,94; 141,37; 143,55; 144,35 [C=N]; 147,52 [C=N];
3j	^{1}H-NMR: 0,51 – 1,25 [(breit), 17H]; 2,26 [s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 2,86; 3,03 [2m (breit), 1H, CH]; 3,39 [s, 1H]; 3,71; 4,15 [2s, 1H, NH]; 6,78 – 7,00 [m, 8H, aromatische H]; ^{13}C-NMR: 8,58; 10,43; 11,13; 15,66; 19,61; 22,92; 23,81; 24,06; 32,13; 34,86; 36,90; 44,99; 109,06; 116,92; 116,99; 119,01; 133,95; 134,35 [(breit), C=N];
3k	^{1}H-NMR; 1,45; 1,70; 1,90 [3m, pyrrolidin-H]; 2,25 [s, 3H, CH_3-tolyl]; 2,28 [s, 3H, CH_3-tolyl]; 2,93 [d, 2H, pyrrolidin-CH_2]; 3,26 [q, 1H]; 3,59 [m, 1H]; 3,88 [q, 1H]; 3,88 [q, 1H]; 6,74; 7,00; 7,10; 7,52 [4d, 8H, aromatische H]; 8,51 [s, (breit), 1H, NH]; ^{13}C-NMR: 20,75 [CH_3-tolyl]; 23,96, 29,05; 49,32; 51,10; 56,78; 118,88; 121,62; 128,55; 129,16; 131,03; 131,18; 137,61; 140,62; 146,66 [C=N]; 149,57;
3l	^{1}H-NMR: 0,85 – 1,55 [(breit), 14H]; 2,22; 2,24 [2s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 3,39 [d, 1H, CH-N]; 3,45 [s, 1H, CH-N]; 4,30 [s (breit), 1H, NH]; 6,21 – 7,21 [8H, aromatische H]; 7,75 [s, (breit), 1H, NH]; ^{13}C-NMR; 16,92; 17,20; 19,12; 20,68; 20,79 [2 x CH_3-tolyl]; 33,58; 38,49; 42,56; 48,03; 63,99; 68,56; 121,64; 128,19; 128,99; 129,42; 133,53; 146 [(breit), C=N];
3m	^{1}H-NMR: 1,28; 1,40 [2s (breit), 12H, adamantyl]; 1,69 [s (breit), 18H, adamantyl]; 2,08 [s (breit), 12H, adamantyl]; 2,26 [s, 18H, 2 x CH_3]; 3,89 [s (breit), 6H, 2 x NH]; 6,76; 6,99 [2d, 24H, aromatische H]; ^{13}C-NMR: 20,69 [CH_3-tolyl]; 29,69 [CH]; 35,35 [(breit), CH_2]; 39,71 [CH_2]; 53,73 [adamantyl, C-N=]; 121,35; 129,14 [CH-aryl]; 133,67; 146,58; 148,59 [C=N];
3n	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1,49 [d, 6H, 2 x CH_3]; 4,92 [q, 2H, CH]; 7,40 – 6,80 [m, 8H, aromatische H]; 7,96 [s, 2H, NH]; ^{13}C-NMR (DMSO-d_6); 26,06; 47,40; 120,47; 124,14; 125,14; 125,64; 127,74; 141,70; 148,35;
3p	^{1}H-NMR: 2,06 [s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 3,24 – 3,74 [m, 12H, CH_2]; 6,19; 6,79; 6,96 [3s, 8H, aromatische H]; ^{13}C-NMR: 21,10 [CH_3]; 40,76 [CH_2-N]; 42,88 [CH_2-N]; 68,07 [CH_2-O]; 70,50 [CH_2-O]; 115,73; 120,67; 122,17; 126,70; 129,11; 129,55; 129,17; 131,91; 132,91; 134,55; 145,57; 148,03; 158,22;
8a	^{1}H-NMR: 1,44 [d, 3H, CH_3]; 2,31 – 2,34 [m, 8H, 2 x CH_3-tolyl, 1 x CH_2] 4,20 [m, 1H, CH]; 4,52 [d, 1H, NH]; 7,02–7,54 [8H, aromatische H]; ^{13}C-NMR: 18,24 [CH_3]; 20.68; 20,93 [2 x CH_3-tolyl]; 49,15 [CH]; 72,74 [CH_2]; 119,02; 119,79; 121,81; 124,57; 129,42; 129,86; 130,50; 133,26; 135,62; 140,33; 143,31; 146,76 [N-C=N]; 157,44 [O-C=N];
8b	^{1}H-NMR: 1,53 – 1,83 [m, 1H]; 1,99 [m, 1H]; 2,13 [m, 2H]; 2,23 [s, 3H, CH_3-tolyl]; 2,26 [s, 3H, CH_3-tolyl]; 3,66 [m, 2H, CH_2]; 3,94 [m, 2H, CH_2]; 4,31 [d, 1H, CH]; 6,59; 6,70; 6,97; 7,00 [4d, 8H, aromatische H]; ^{13}C-NMR: 20,79; 20,88 [2 x CH_3-tolyl]; 24,01 [CH_2]; 28,45 [CH_2]; 47,02 [CH_2-N];
8c	^{1}H-NMR: 1,06 [d, 3H, CH_3]; 1,26 [s, 3H, amidin-CH_3-tolyl]; 1,27 [s, 3H, imidat-CH_3-tolyl]; 3,23 [s, 3H, N-CH_3]; 3,60 [m, 1H, CH-N]; 5,65 [d, 1H, CH-O]; 6,73 [d, 4H, aromatische H]; 7,22 – 7,38 [m, 5H, aromatische Protonen]; ^{13}C-NMR: 12,14 [C-CH_3]; 20,79 [amidin-CH_3-tolyl]; 20,93 [imidat-CH_3-tolyl]; 35,65 [N-CH_3]; 59,57 [CH-N]; 80,08 [CH-O]; 121,16; 122,30; 125,51; 128,22; 128,59; 128,85; 128,89; 130,52; 133,82; 135,83; 142,09; 142,44; 144,85 [N-C=N]; 148,82 ppm [O-C=N];

[a] identische Spektren für **3c** und **3d**

[b] identische Spektren für **3g**

Flash-Chromatographie (Kieselgel 60 HF_{254} silanisiert, Eluent: n-Heptan) gereinigt. Ausbeute: 45 % – **3h** (gelbes Öl); 30 % – **5**;

1,2-Bis[p-Tolylimino]ethan-1,2-diamin (**5**)

Darstellung: siehe **3h**; Fp: 169 – 171 °C, farblose Kristalle. ^{1}H-NMR: 2,20 [s, 6H, 2 x CH_3-tolyl]; 3,52 [4H, 2 x NH_2]; 6,55; 6,92 ppm [2d, 8H, aromatische Protonen]; ^{13}C-NMR: 20,37; 115,23; 119,80; 127,67; 129,68; 143,76 ppm [C=N]; MS m/e (%): 267 [M^++1] (3); 266 [M^+] (2); 250 (3); 133 (5); 106 (100); 105 (95); 91 (14); 77 (7);

$C_{16}H_{18}N_4$	Ber.:	C 72,18	H 6,77	N 21,05
(266,3)	Gef.:	C 72,11	H 6,79	N 20,81

Literatur

[1] D. Lindauer, R. Beckert, M. Döring, P. Fehling, J. Prakt. Chem. **337** (1995) 143

[2] H.M. Woodburn, J.R. Fisher, J. Org. Chem. **22** (1957) 895

[3] H.M. Woodburn, W.E. Hoffman, J. Org. Chem. **23** (1958) 262

[4] H. Weidinger, J. Kranz, Chem. Ber. **97** (1964) 1599

[5] H.J. Scholl, E. Klauke, F. Grewe, J. Hammann (Bayer A.-G.) DE 2065977; Chem. Abstr. **87** (1977) 201537a

[6] K. Waisser, Z. Odlerova, R. Beckert, R. Mayer, Pharmazie **44** (1989) 234

[7] D. Enders, Asymmetric Synthesis, Academic Press, Orlando FL, USA, Vol. 3 (1984) 275

[8] H. Ho, M. Mondev, K. Ozkadu, T. Tokoroyama, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1987**, 358
[9] P. Kocienski, M. Stocks, D. Donals, M. Cooper, A. Manners, Tetrahedron Lett. **29** (1988) 4481
[10] R.W. Chambers, F.H. Carpenter, J. Am. Chem. Soc. **77** (1955) 1524
[11] H. Urabe, T. Yamakawa, F. Sato, Tetrahedron: Asymmetry **3** (1992) 5
[12] G. Kempter, J. Spindler, Z. Chem. **29** (1989) 276
[13] K.A. Kulomski, A.I. Meyers, Asymmetric Synthesis, Academic Press Orlando FL, USA, Vol. **3** (1984) 213
[14] MOLEN, An Interactive Structure Solution Procedure, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands (1990)
[15] G.M. Sheldrick: SHELXS-86, ein Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Göttingen 1980
[16] G.M. Sheldrick: SHELX-93, ein Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Göttingen 1993

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Rainer Beckert
Institut für Organische und Makromolekulare Chemie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Humboldtstraße 10
D-07743 Jena, Germany