

Umsetzungen *N*-substituierter Amidine mit Heterokumulenen, III¹⁾

Außergewöhnliche NH...N-Brücken bei Carbamoylamidinen

Rainer Kolb*, *) und Gerhard Schwenker

Pharmazutisch-Chemisches Institut der Universität (TH), D-7500 Karlsruhe, Kaiserstraße 12

Eingegangen am 4. Juli 1972

Carbamoylamidine der allgemeinen Formel A mit kleinen Substituenten R² zeigen starke intramolekulare Wasserstoffbrücken. Wird die Verschiebung der NH-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum mit Werten bis über 600 cm⁻¹ als Maß für die relative Stärke der Brücke zugrunde gelegt, dann läßt sich abhängig von den Substituenten R¹–R⁵ eine Stärkung bzw. Schwächung der Brücke beobachten. Das Fehlen einer Wasserstoffbindung bei Carbamoylamidinen mit größeren Resten R² wird durch eine Verdrehung der Bindung C²–N³ am besten erklärt.

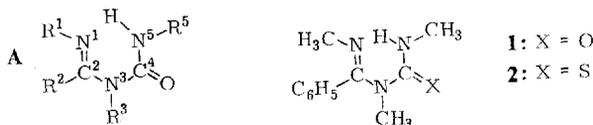
Reactions of *N*-Substituted Amidines with Heterocumulenes, III¹⁾

Unusual NH...N Bridges in Carbamoylamidines

Carbamoylamidines (A) with small substituents R² show strong intramolecular hydrogen bonds. If the bathochromic frequency shifts up to 600 cm⁻¹ of the NH-stretching band in the i.r. spectrum are used to measure the relative strength of the bridge, then strengthening or weakening of the hydrogen bond dependent on the substituents R¹–R⁵ can be observed. The missing hydrogen bond in carbamoylamidines with larger residues R² is best explained by a torsion of the C²–N³-bond.

1. Problematik

Im Laufe unserer Untersuchungen an Carbamoyl- und Thiocarbamoylamidinen^{1,2)} beobachteten wir, daß im Infrarotspektrum des *N,N'*-Dimethyl-*N*-(methylcarbamoyl)benzamidins (**1**) eine starke langwellige Verschiebung der ν_{NH}-Bande auftritt. Dagegen zeigte das thioanaloge *N,N'*-Dimethyl-*N*-(methylthiocarbamoyl)benzamidin (**2**) die NH-Valenzschwingungsbande im normalen Bereich bei 3406 cm⁻¹.



*) Aus der Dissertation Rainer Kolb, Karlsruhe 1971.

¹⁾ II. Mitteil.: G. Schwenker und R. Kolb, Tetrahedron [London] **25**, 5437 (1969).

²⁾ G. Schwenker und R. Kolb, Tetrahedron [London] **25**, 5549 (1969).

Da die IR-spektroskopischen Befunde bei den Carbamoylbenzamidinen durch die Annahme starker intramolekularer Wasserstoffbrücken erklärt wurden, überraschte es, daß beim Thioanalogen nichts auf eine ähnliche Erscheinung deutet, obwohl man hier eigentlich noch stärkere Wasserstoffbrücken erwarten müßte³⁾. Eine naheliegende Erklärung hierfür ist eine sterische Behinderung der Brückenbildung durch das gegenüber dem Sauerstoff wesentlich größere Schwefelatom. In diesem Falle müßte jedoch auch die Größe der anderen Substituenten R^1 – R^5 auf Bildungsmöglichkeit und Stärke einer Wasserstoffbrücke Einfluß nehmen.

Die Voraussetzungen für eine Wasserstoffbrücke sind am besten, wenn die Atome X – H und das freie Elektronenpaar des Protonenacceptors Y auf einer Geraden liegen. Für eine gewinkelte Brücke (60°), wie sie im idealisierten, ebenen Carbamoylamidin-Molekül **A** auftreten sollte, sind noch etwa 80% der Wasserstoffbindungs-Enthalpie einer linearen Brücke mit gleichem Donor-Acceptor-Abstand zu erwarten⁴⁾. Die koplanare Anordnung des Harnstoff- ($N^3C^4N^5H$) und Amidin- ($N^1C^2N^3$)-Systems, die beträchtliche NH -Acidität des Donors und die hohe Basizität des Acceptors sollten gute Voraussetzungen für eine intramolekulare Wasserstoffbindung bilden. Ob eine solche intramolekulare H -Brücke vorliegt, und welchen Einfluß die Substituenten auf die Brückenstärke ausüben, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

2. Methodik und Ergebnisse der Untersuchungen

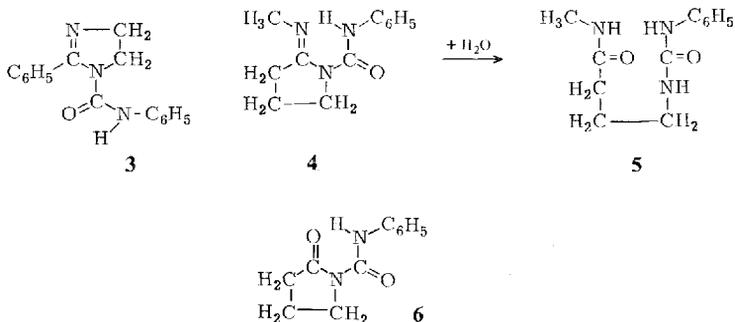
Als Maß für die relative Stärke der Brücke wurde die langwellige Verschiebung der NH -Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum aus ihrer gewöhnlichen Lage in Verbindungen ohne H -Brücke bei etwa 3400 cm^{-1} in 0.05 – 0.005 M Lösungen betrachtet. Die Zuordnung der NH -Banden wurde in den meisten Fällen durch Deuterieren gesichert. Aus den übereinandergeschriebenen Spektren der nicht deuterierten und deuterierten Verbindung wurde im Bereich der NH - und ND -Valenzschwingungsbanden die Stelle des größten Abstandes beider Kurven als Bandenschwerpunkt bestimmt. Auf diese Weise konnte eine Verkleinerung des Verhältnisses ν_{NH}/ν_{ND} von normal 1.36 – 1.34 bis auf 1.29 bei den stärksten Verschiebungen beobachtet werden.

Carbamoylamidine mit festgelegter Struktur

Ein Carbamoylamidin, bei dem eine intramolekulare Wasserstoffbrücke wegen einer Äthylenbrücke zwischen N^1 und N^3 nicht möglich ist, liegt im 2-Phenyl-1-(phenylcarbamoyl)-2-imidazolin (**3**) vor. Dagegen sind hier zwischenmolekulare $NH \cdots N$ - bzw. $NH \cdots O$ -Brücken möglich und werden bei höheren Konzentrationen auch beobachtet. Bereits 0.1 M Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff zeigen jedoch nur noch die Bande der freien NH -Gruppe bei 3420 cm^{-1} (ND 2525 cm^{-1}). Danach ist auch bei den anderen hier untersuchten Verbindungen zu erwarten, daß sie bei höherer Verdünnung nicht assoziiert sind und daß ihre NH -Bande im gewöhnlichen Bereich liegt, sofern keine H -Brücken gebildet werden.

³⁾ J. Mirek und B. Kawalek, Tetrahedron [London] **26**, 1261 (1970).

⁴⁾ W. A. P. Luck, Naturwissenschaften **54**, 601 (1967).



Im 2-(Methylimino)-1-(phenylcarbamoyl)pyrrolidin (**4**) ist demgegenüber eine Struktur festgelegt, die eine intramolekulare $\text{NH} \cdots \text{N}$ -Brücke begünstigt. Die Struktur dieser Verbindung wurde durch Hydrolyse und unabhängige Synthese des Hydrolyseproduktes **5** sichergestellt. Verbindung **4** weist eine Verschiebung der NH -Valenzschwingungsbande nach 2940 cm^{-1} (ν_{ND} 2245 cm^{-1}) auf. Diese langwellige Verschiebung ist bedeutend größer als jene der analogen Sauerstoffverbindung **6** (ν_{NH} 3230 cm^{-1}).

Tab. 1. Abhängigkeit der ν_{NH} -Bande von der Variation von R^5 in Amidinen vom Typ A

	R^2	R^5	ν_{NH} (cm^{-1})	$\Delta\nu_{\text{NH}}$ (cm^{-1})*)	ν_{ND} (cm^{-1})
7	H	CH_3	3200	-240	2360
8	H	C_6H_5	3040	-400	2280
9	H	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	3000	-440	2265
10	H	$4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	2940	-500	2245
11	CH_3	CH_3	3100	-340	2300
12	CH_3	C_6H_5	2860	-580	2200
13	CH_3	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	2810	-630	2180
14	CH_3	$4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	2775	-665	2150
15	CH_3	C_6Cl_5	2775	-665	2150
16	CH_3	$-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	2720	-720	2120
17	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	CH_3	3472	+32	
18	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	3440	0	
19	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	CH_3	3472	+32	
20	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	3441	+1	2551
21	C_6H_5	CH_3	3145	-295	2340
22	C_6H_5	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	3140	-300	2320
23	C_6H_5	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	3140	-300	2310
24	C_6H_5	$c\text{-C}_6\text{H}_{11}$	3140	-300	2310
25	C_6H_5	C_6H_5	2880	-560	2210
26	C_6H_5	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	2830	-610	2190
27	C_6H_5	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	2840	-600	2195
28	C_6H_5	$4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	2790	-650	2165
29	C_6H_5	C_6Cl_5	2780	-660	2150
30	C_6H_5	1-Naphthyl	2860	-580	2210

*¹) Bezogen auf **18** ($\nu_{\text{NH}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$).

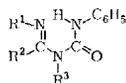
Strukturell nicht festgelegte Carbamoylamidine

Durch Variation der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^5 der allgemeinen Struktur **A** läßt sich deren Einfluß auf die Wasserstoffbrückenbindung erkennen. Die Verschiebung der NH-Bande ist um so größer, je stärker elektronenabziehend der Rest R^5 ist. Während bei den aromatischen Resten (**25**–**30**) eine deutliche Beziehung zu den Hammett- σ -Konstanten besteht und selbst der unterschiedliche Einfluß von 3-Chlor- und 4-Chlorphenylresten zu erkennen ist, zeigen die aliphatischen Reste (**21**–**24**) ein einheitliches Bild, obwohl der +I-Effekt z. B. beim *tert*-Butylrest größer als bei einer Methylgruppe sein sollte.

Variation der Reste R^1 und R^3

Vergrößerung der Substituenten R^1 und R^3 von Methyl- auf Cyclohexylreste ergibt eine geringe Stärkung der Wasserstoffbrücke. Ein aromatischer Rest R^1 hat eine beträchtlich kleinere Verschiebung zur Folge.

Tab. 2. Abhängigkeit der ν_{NH} -Bande von den Resten R^1 und R^3 in Amidinen vom Typ A



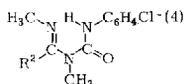
	R^1	R^2	R^3	ν_{NH} (cm^{-1})	$\Delta\nu_{\text{NH}}$ *) (cm^{-1})	ν_{ND} (cm^{-1})
12	CH_3	CH_3	CH_3	2860	-580	2200
31	C_2H_5	CH_3	C_2H_5	2820	-620	2180
25	CH_3	C_6H_5	CH_3	2880	-560	2210
32	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	2980	-460	2260
33	<i>c</i> - C_6H_{11}	C_6H_5	CH_3	2855	-585	2205
34	<i>c</i> - C_6H_{11}	C_6H_5	<i>c</i> - C_6H_{11}	2845	-595	2200

*) Bezogen auf **18** ($\nu_{\text{NH}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$).

Variation von R^2

Die Größe der Reste R^2 beeinflusst die Fähigkeit zur Brückenbildung sehr stark. Während sterisch anspruchslosere Reste große Verschiebungen $\Delta\nu_{\text{NH}}$ hervorrufen, lassen größere Substituenten keine Wasserstoffbrücken mehr zu. Verbindung **9** mit dem kleinen aromatischen Restes bringt gegenüber aliphatischen Resten vergleichbarer Größe nur wenig Änderung.

Tab. 3. ν_{NH} bei Variation von R^2 in Amidinen vom Typ A



	R^2	ν_{NH} (cm^{-1})	$\Delta\nu_{\text{NH}}$ (cm^{-1}) *)	ν_{ND} (cm^{-1})
9	H	3000	-440	2265
13	CH_3	2810	-630	2180
35	C_2H_5	2800	-640	2170
18	<i>i</i> - C_3H_7	3440	0	
20	<i>t</i> - C_4H_9	3441	+1	2551
27	C_6H_5	2840	-600	2195

*) Bezogen auf **18** ($\nu_{\text{NH}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$).

3. Diskussion der Ergebnisse

Für das Vorliegen intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen N^1 und N^5 sprechen folgende Ergebnisse:

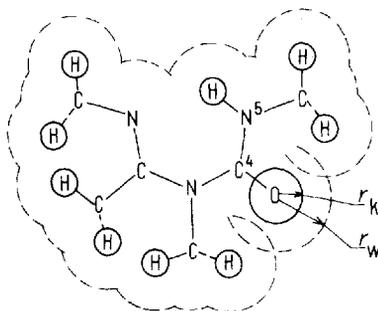
a) Die NH-Valenzschwingungsbanden im IR-Spektrum der Carbamoylamidinlösungen sind konzentrationsunabhängig und stark langwellig verschoben.

b) Elektronenziehende Substituenten am Protonendonator N^5 bewirken durch stärkere Polarisierung der NH-Bindung eine zunehmende langwellige Verschiebung (bei aromatischen Resten R^5 , z. B. Verbindungen **12**–**16** bzw. **25**–**29**, in deutlicher Abhängigkeit von den Hammettschen σ -Werten), während ein elektronenziehender Substituent am Protonenacceptor N^1 eine kurzwellige Verschiebung (**32**) zur Folge hat, da die Basizität von N^1 erniedrigt wird (N^1 als Acceptor, N^5 als Donor).

c) Bei den festgelegten Strukturen **3** und **4** tritt eine konzentrationsunabhängige Verschiebung der NH-Bande nur dort auf, wo eine intramolekulare $N^5H \cdots N^1$ -Brücke sterisch möglich ist.

Der Einfluß der Substituenten auf die Stärke der intramolekularen Wasserstoffbrücken und ihr Fehlen bei bestimmten Carbamoylamidinen läßt sich an einem Modell diskutieren. Die Annahme eines eingeebneten Systems ergibt unter Einsetzen des aus spektroskopischen Daten⁵⁾ abgeschätzten Abstandes N^1N^5 von etwa 2,85 Å und der bekannten Kovalenzradien der beteiligten Atome für **11** die Anordnung in der Abbildung. Diese zeigt sehr deutlich, daß eine Vergrößerung der Substituenten unter Beibehaltung der gezeigten Konformation nur sehr beschränkt möglich ist. Vergrößerung von R^1 ist unkritisch, da dieser Substituent unter Änderung des Hybridisierungsgrades ($sp^2 \rightarrow sp$) nach oben ausweichen kann. Dabei nimmt das freie Elektronenpaar mit steigendem p-Charakter sogar eine günstigere Richtung zum Brückenproton ein.

Bei einer Vergrößerung von R^5 ist ein Ausweichen dieses Substituenten nach oben ohne Änderung der Hybridisierung denkbar, was eine Verstärkung der Brücke durch Verkleinerung des Winkels HN^5C^4 zur Folge hätte.



C 252/721

Modell für die ebene Anordnung des Amidins **11**

r_k = Kovalenzradius

r_w = Van-der-Waals-Radius

⁵⁾ G. C. Pimentel und C. H. Sederholm, J. chem. Physics **24**, 639 (1956); R. Schroeder und E. R. Lippincott, J. phys. Chem. **61**, 921 (1957).

Beides läßt sich experimentell belegen. Für R^1 wird der gegenüber dem Methylrest größere Cyclohexylrest nicht nur toleriert, sondern führt zu einer festeren Brücke (25, 33), größere Reste R^5 (21–24) führen ebenfalls zu etwas stärkeren Brücken, obwohl hier der +I-Effekt dieser Reste eine Verringerung der Polarisierung der NH-Bindung und damit die umgekehrte Wirkung zur Folge haben sollte.

Aus den in Tab. 3 angegebenen Werten geht hervor, daß die Vergrößerung des Restes R^2 von H über CH_3 zu C_2H_5 zu immer stärkeren Verschiebungen $\Delta\nu_{NH}$ führt. Dieses Anwachsen der Brückenstärke beruht auf einem Stützeffekt⁶⁾ gegenüber R^1 und nur zum geringen Teil auf einer Änderung der Basizität von N^1 , wie der Vergleich von 27 und 9 zeigt. Während der stärker elektronenziehende Phenylrest schlechtere Voraussetzungen für eine Brücke schaffen sollte als ein Wasserstoffatom, ist der Stützeffekt der großemäßig mit dem Methylrest vergleichbaren Phenylgruppe viel stärker ausgeprägt als der des kleinen Wasserstoffatoms. Weitere Vergrößerung von R^2 läßt dann keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung mehr zu. Analoges gilt auch für die Substitution des Sauerstoffatoms an C^4 durch das größere Schwefelatom²⁾.

Erhöhte sterische Wechselwirkungen zu großer Substituenten müssen zu so weitgehender Verzerrung der Carbamoylamidin-Molekel führen, daß der durch die Brückenbindung erzielte Energiegewinn aufgezehrt wird. In diesem Fall wird die Molekel in eine andere, nicht intramolekular brückengebundene Konformation ausweichen. Überprüft man alle 16 möglichen ebenen Anordnungen, die formal durch Drehung um $N^1=C^2$, C^2-N^3 , N^3-C^4 und C^4-N^5 entstehen, so findet man keine günstigere Anordnung bei steigendem Raumbedarf von R^2 als jene, die für eine intramolekulare Wasserstoffbrücke Voraussetzung ist. Man muß daher mit dem Vorliegen nichtebener Konformationen für die Molekeln rechnen, die keine intramolekulare Wasserstoffbrücke zeigen.

Der Energiebetrag, um den ein ebenes Carbamoylamidin ohne Wasserstoffbindung stabiler ist als ein nichtebenes, läßt sich aus der Differenz der Resonanzenergien des ebenen Gesamtsystems und den Resonanzenergien der durch Torsion entstehenden Teilsysteme abschätzen. Da eine Torsion um N^3-C^4 dem Rest R^2 kaum mehr Raum verschaffen würde, ist eher durch Drehung um C^2-N^3 eine Aufteilung in ein Harnstoffsystem und eine zu dessen Ebene gewinkelt stehende isolierte Doppelbindung zu erwarten.

Aus Verbrennungswärmen und NMR-spektroskopischen Messungen der Koaleszenztemperaturen wurden folgende Resonanzenergien errechnet:

Amidine	11 kcal/mol ⁷⁾
Amide	14–22 kcal/mol ⁸⁾
Harnstoffe	22–32 kcal/mol ^{9, 10)}

6) H. Musso, Chem. Ber. **95**, 1722 (1962).

7) H. Roßwag, Dissertation, Univ. (IH) Karlsruhe 1969; R. C. Neuman jr. und L. B. Young, J. physic. Chem. **69**, 2570 (1965).

8) M. B. Robin, F. A. Bovey und H. Basch in „The Chemistry of Amides“ (Herausgeber J. Zabicky), Interscience Publishers, New York-London-Sydney-Toronto 1970.

9) T. H. Siddall III und W. E. Stewart, J. org. Chemistry **32**, 3261 (1967).

10) I. Sandström, J. physic. Chem. **71**, 2318 (1967).

Die Resonanzenergie des ebenen Carbamoylamidins setzt sich jedoch nicht additiv aus den Resonanzenergien von Amidin- und Harnstoffsystem zusammen, da das freie Elektronenpaar von N^3 beiden Teilsystemen jeweils nur teilweise zur Verfügung steht. Das ebene Gesamtsystem ist somit nur um einen geringen Betrag stabiler als die Summe der entkoppelten Teilsysteme, wo das freie Elektronenpaar von N^3 ganz dem Harnstoffsystem zur Verfügung steht. So ist z. B. ein Acylanilid, bei dem das freie Elektronenpaar des Stickstoffs an der Anilin- und Amidmesomerie teilnimmt, nur um ca. 2 kcal/mol stabiler als die nichtebene Anordnung, bei der das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nur an der Amidmesomerie teilnimmt^{11,12}. Die diskutierten energetischen Gesichtspunkte stützen daher die Annahme nichtebener Konformationen. Weitere Hinweise auf nichtebene Konformationen ergeben sich aus der Reaktionsweise sterisch gehinderter Carbamoylamidine, über die gesondert berichtet werden wird.

Interessant in diesem Zusammenhang ist der Einfluß des Substituenten R^3 auf die Wasserstoffbrücke. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, werden bei der Vergrößerung von R^3 von einer Methyl- über die Äthyl- zur Cyclohexylgruppe durchweg starke Verschiebungen der ν_{NH} -Bande beobachtet. Die Erklärung, weshalb ein Isopropylrest als R^2 (**18**) eine nichtebene Anordnung erzwingt, ein Cyclohexylrest als R^3 (**34**) ein ebenes Molekül mit einer starken intramolekularen Brücke jedoch bestehen läßt, ist darin zu suchen, daß ein voluminöser Rest R^3 sowohl Harnstoff- wie auch Amidinmesomerie beeinträchtigt. Ein Übergang in eine nichtebene Anordnung bedeutet daher einen weit größeren Verlust an Resonanzenergie als bei großen Resten R^2 , denn die Teilsysteme wären dann eine isolierte CN-Doppelbindung und statt des Harnstoff- ein Amidsystem.

Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-IR-Gitterspektrometer Mod. 257 bzw. 137 G aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz in Kronach ausgeführt. Die Schmelzpunkte (Kofler-Heizblockmikroskop) sind nicht korrigiert. Deuterierung: Die Substanz wurde in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit etwa dem gleichen Volumen D_2O kräftig geschüttelt. Nach dem Absetzen wurde die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet.

Die Herstellung der Ausgangsamidine erfolgte nach drei Methoden:

a) Amidine aliphatischer Carbonsäuren wurden in Anlehnung an das von *Bredereck* und Mitarbb.¹³ angegebene Verfahren dargestellt. Die freien Amidine wurden durch kalte, wäßr. Kalilauge freigesetzt, ausgeäthert und nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert.

b) *N,N'*-Dimethylpivalamidin ließ sich nach Methode a) nicht herstellen. Hier wurde das *N*-Methylpivalamid mit Phosgen nach *Ulrich*¹⁴ zum Imidsäurechlorid umgesetzt und das Reaktionsprodukt direkt zu einer Lösung von Methylamin in Äther getropft. Der entstehende

¹¹) *R. Huisgen, I. Ugi, H. Brade* und *E. Rauenbusch*, *Liebigs Ann. Chem.* **586**, 30 (1954).

¹²) *G. W. Wheland*, „Resonance in Organic Chemistry“, *J. Wiley & Sons*, New York 1955.

¹³) *H. Bredereck, F. Effenberger* und *E. Henseleit*, *Chem. Ber.* **98**, 2754, 2887 (1965).

¹⁴) *H. Ulrich*, „The Chemistry of Imidoyl Halides“, S. 62, *Plenum Press*, New York 1968.

Niederschlag wurde mit Benzol und Äther gewaschen. Das mit kalter 30proz. Natronlauge freigesetzte Amidin wurde ausgeäthert, die abgetrennte organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert.

c) Zur Herstellung der Benzamide wurden die aus den entsprechenden Benzamidinen hergestellten Benzimidchloride¹⁵⁾ mit dem jeweiligen Amin umgesetzt und wie unter b) aufgearbeitet. Die bislang noch nicht beschriebenen Amidine wurden als Pikrate charakterisiert.

N,N'-Dimethylpropionamidin: Sdp. 75°/10 Torr, Pikrat: Schmp. 136° (Wasser).

$C_5H_{13}N_2[C_6H_2N_3O_7]$ (329.3) Ber. C 40.13 H 4.59 N 21.27
Gef. C 40.55 H 4.70 N 21.42

N,N'-Dimethylisobutyramidin: Sdp. 68–69°/10 Torr, Pikrat: Schmp. 138° (Wasser).

$C_6H_{15}N_2[C_6H_2N_3O_7]$ (343.3) Ber. C 41.98 H 5.00 N 20.40
Gef. C 42.13 H 5.02 N 20.32

N,N'-Dimethylpivalamidin: Sdp. 64°/11 Torr, Pikrat: Schmp. 127° (Wasser).

$C_7H_{17}N_2[C_6H_2N_3O_7]$ (357.3) Ber. C 43.70 H 5.36 N 19.60
Gef. C 43.46 H 5.33 N 19.41

Allgemeine Herstellungsvorschrift für Carbamoylamidine: Zu 10 mmol des Amidins in 10 ml absol. Äther läßt man unter Rühren und Kühlung 10 mmol des Isocyanats in 10 ml absol. Äther tropfen. Nach 12stdg. Stehenlassen saugt man die abgeschiedenen Kristalle ab oder fällt durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther. Zum Umkristallisieren bzw. Umfällen eignen sich Äther, Chloroform/Äther, Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff. Bei der Destillation, Sublimation und Säulenchromatographie der Verbindungen entstehen Zersetzungsprodukte. Die angegebenen Schmelzpunkte sind in den meisten Fällen Zersetzungs- und nicht Schmelzpunkte und variieren etwas mit der Aufheizgeschwindigkeit. Die Verbindungen sind Tage bis Monate stabil (Tab. 4).

2-(Methylimino)-1-(phenylcarbamoyl)pyrrolidin (4): 1.96 g (20 mmol) 2-(Methylimino)pyrrolidin werden nach der allgemeinen Vorschrift mit 2.55 g (20 mmol) Phenylisocyanat umgesetzt. Der farblose Niederschlag ergibt aus Ligroin chromatographisch einheitliche Nadeln. Ausb. 4.38 g (97%), Schmp. 125°.

$C_{12}H_{15}N_3O$ (217.3) Ber. C 66.34 H 6.96 N 19.34 Gef. C 66.44 H 7.08 N 19.32

NMR (CDCl₃): δ 1.88 (q); 2.55 (t); 3.03 (s); 3.79 (t); 7.3 (m); 12.75 (breit) im Verhältnis 2 : 2 : 3 : 2 : 5 : 1.

Hydrolyse von 4: 250 mg **4** werden mit 10 ml Wasser unter Rühren 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, wobei die Substanz langsam in Lösung geht. Nach Filtrieren läßt man erkalten, wobei weiße Blättchen auskristallisieren. Durch fünfmaliges Umkristallisieren läßt sich der S. hmp. auf 180° anheben. Man erhält 50 mg weiße Blättchen von **5**.

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235.3) Ber. C 61.25 H 7.28 N 17.86 Gef. C 61.75 H 7.26 N 17.46

4-(3-Phenylureido)buttersäure-methylamid (5): 2.2 g (10 mmol) 4-(3-Phenylureido)buttersäure werden in einer Lösung von 0.4 g (10 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser gelöst. Dann wird gegen Phenolphthalein neutralisiert, i. Vak. zur Trockne eingedampft, das zurückbleibende Natriumsalz gut getrocknet, mit 2 g (30 mmol) Methylaminhydrochlorid verrieben und 2 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verrieben und der Rückstand mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 180°, Ausb. 20%. Die so gewonnene Substanz stimmt in Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem Hydrolyseprodukt von **4** überein.

¹⁵⁾ I. Ugi, F. Beck und U. Fetzer, Chem. Ber. **95**, 126 (1962).

2-Phenyl-1-(phenylcarbamoyl)-2-imidazolin (3): 2-Phenylimidazolin¹⁶⁾ wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Phenylisocyanat umgesetzt. Farblose Kristalle. Schmp. 154° (Aceton/Äther).

C₁₆H₁₅N₃O (265.3) Ber. C 72.43 H 5.70 N 15.84 Gef. C 71.94 H 5.80 N 15.41

Tab. 4. Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysen der dargestellten Carbamoylamidine

Name	Schmp.	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	N
<i>N</i> -Carbamoylformamidine						
7 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(methylcarbamoyl)-formamidin	69° (Äther)	95	C ₅ H ₁₁ N ₃ O (129.2)	Ber. 46.49 Gef. 46.48	8.58 8.62	32.54 32.40
8 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(phenylcarbamoyl)-formamidin	49° (Äther/ Petroläther)	95	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O (191.2)	Ber. 62.80 Gef. 63.13	6.85 6.84	21.98 21.84
9 <i>N</i> -(4-Chlorphenylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylformamidin	88° (Äther/ Petroläther)	95	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O (225.7)	Ber. 53.22 Gef. 53.48	5.36 5.34	18.62 17.99
10 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(4-nitrophenylcarbamoyl)formamidin	267° (CCl ₄ /CHCl ₃)	95	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₃ (236.2)	Ber. 50.84 Gef. 50.91	5.12 5.05	23.72 22.96
<i>N</i> -Carbamoylacetamidine						
11 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(methylcarbamoyl)-acetamidin	extrem hygroskopisch (Äther)	62	C ₆ H ₁₃ N ₃ O · 2/3 H ₂ O (155.2)	Ber. 46.44 Gef. 46.56	9.33 9.42	— —
12 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(phenylcarbamoyl)-acetamidin	94° (Äther)	95	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O (205.2)	Ber. 64.36 Gef. 64.54	7.37 7.18	20.47 20.24
13 <i>N</i> -(4-Chlorphenylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylacetamidin	119° (Äther)	95	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O (239.7)	Ber. 55.12 Gef. 55.66	5.88 5.92	17.53 17.66
14 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(4-nitrophenylcarbamoyl)acetamidin	145° (CHCl ₃ /Äther)	100	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ (250.3)	Ber. 52.79 Gef. 53.12	5.64 5.42	22.39 22.12
15 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(pentachlorphenylcarbamoyl)acetamidin	140° (CHCl ₃ /Äther)	90	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₅ N ₃ O (377.5)	Ber. 34.98 Gef. 34.82	2.66 2.69	11.13 11.23
16 <i>N</i> -(Benzolsulfonylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylacetamidin	154° (CH ₂ Cl ₂) Niederschlag mit absol. Äther auswaschen	80	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (269.3)	Ber. 49.06 Gef. 49.19 Ber. 11.91% S Gef. 11.92% S	5.61 5.48	15.60 15.94
<i>N</i> -Carbamoylisobutyramidine						
17 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(methylcarbamoyl)-isobutyramidin	71° (Äther/Petrol- äther)	75	C ₈ H ₁₇ N ₃ O (171.2)	Ber. 56.11 Gef. 55.56	10.01 10.01	24.54 24.28
18 <i>N</i> -(4-Chlorphenylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylisobutyramidin	a)					
<i>N</i> -Carbamoylpivalamidine						
19 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(methylcarbamoyl)-pivalamidin	99° (Äther/Petrol- äther)	90	C ₆ H ₁₀ N ₃ O (185.3)	Ber. 58.34 Gef. 58.46	10.34 10.29	22.68 22.80
20 <i>N</i> -(4-Chlorphenylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylpivalamidin	126° (CCl ₄ /Äther)	90	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ O (281.8)	Ber. 59.68 Gef. 59.87	7.15 7.25	14.91 14.81
<i>N</i> -Carbamoylbenzamidine						
21 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(methylcarbamoyl)-benzamidin	84° (Äther)	70	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O (205.3)	Ber. 64.34 Gef. 64.51	7.37 7.10	20.47 19.97
22 <i>N</i> -(Butylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylbenzamidin	Öl	70	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O (247.3)	Ber. 67.98 Gef. 68.09	8.56 8.71	16.99 16.83
23 <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butylcarbamoyl)- <i>N,N'</i> -dimethylbenzamidin	60° (Äther/Petrol- äther)	70	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O (247.3)	Ber. 67.98 Gef. 67.99	8.56 8.67	16.99 17.01

16) T. Mukaiyama, T. Yamaguchi und H. Nohira, Bull. chem. Soc. Japan 38, 2107 (1965).

Tab. 4 (Fortsetzung)

Name	Schmp.	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	N
24 <i>N</i> -(Cyclohexylcarbonyl)- <i>N,N'</i> -dimethylbenzamidin	103° (Petroläther)	85	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O (271.4)	Ber. 70.82 Gef. 70.40	7.80 7.89	15.49 15.76
25 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(phenylcarbonyl)-benzamidin	118° (CHCl ₃ /Äther)	95	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O (267.3)	Ber. 71.88 Gef. 72.32	6.41 6.50	15.72 15.35
26 <i>N</i> -(3-Chlorphenylcarbonyl)- <i>N,N'</i> -dimethylbenzamidin	75° (Äther/Petroläther)	80	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O (301.8)	Ber. 63.69 Gef. 63.42	5.34 5.08	13.92 13.79
27 <i>N</i> -(4-Chlorphenylcarbonyl)- <i>N,N'</i> -dimethylbenzamidin	123° (Äther/Petroläther)	85	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O (301.8)	Ber. 63.69 Gef. 63.80	5.34 5.59	13.92 13.89
28 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(4-nitrophenylcarbonyl)benzamidin	149° (CHCl ₃ /Äther)	95	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ (312.3)	Ber. 61.53 Gef. 61.45	5.16 5.02	17.94 18.21
29 <i>N</i> -(Pentachlorphenyl)- <i>N,N'</i> -dimethylbenzamidin	140° (CHCl ₃ /Äther)	90	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₅ N ₃ O (439.6)	Ber. 43.72 Gef. 43.72	2.52 2.69	9.55 9.23
30 <i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N</i> -(1-naphthylcarbonyl)benzamidin	127° (Äther)	90	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O (317.4)	Ber. 75.68 Gef. 75.55	6.03 5.91	13.24 12.94
31 <i>N,N'</i> -Diäthyl- <i>N</i> -(phenylcarbonyl)acetamidin	68° (Äther)	80	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O (233.3)	Ber. 66.92 Gef. 66.80	8.21 8.10	18.01 18.25
32 <i>N</i> -Methyl- <i>N'</i> -phenyl- <i>N</i> -(phenylcarbonyl)benzamidin	125° (Aceton/Äther)	90	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O (329.4)	Ber. 76.57 Gef. 76.55	5.81 5.79	12.76 12.30
33 <i>N'</i> -Cyclohexyl- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(phenylcarbonyl)benzamidin	127° (Äther)	90	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O (335.4)	Ber. 75.19 Gef. 75.12	7.51 7.44	12.53 12.60
34 <i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- <i>N</i> -(phenylcarbonyl)benzamidin	102° (Petroläther)	75	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O (403.6)	Ber. 77.38 Gef. 77.65	8.24 8.35	10.41 10.17
35 <i>N</i> -(4-Chlorphenylcarbonyl)- <i>N,N'</i> -dimethylpropionamidin	b)	95	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O (253.7)	Ber. 56.81 Gef. 57.12	6.35 6.50	— —

a) 18 ist instabil und setzt sich innerhalb 24 Stdn. zu Folgeprodukten um. Identifizierung aufgrund der IR-Daten: 3440 (NH); 1692 (Amid I); 1655 (C-N); 1491, 1399 cm⁻¹. Über diese Umsetzung wird gesondert berichtet.

b) 35 ist instabil und läßt sich nicht umkristallisieren. Die Umsetzung erfolgte in absol. Methylenchlorid.

[252/72]