

K. Hartke und M. Radau

Addition von Aminen und Hydrazinen an Carbodiimide unter Tetrafluorborsäure-Katalyse

13. Mitt. über Carbodiimide¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 24. September 1971)

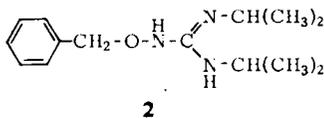
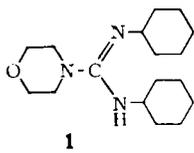
Aliphatische und aromatische Carbodiimide reagieren mit aromatischen Aminen unter HBF_4 -Katalyse zu den Guanidinen **4a–d**. Di-tert.-butyl-carbodiimid bildet mit Hydrazinen unter gleichen Reaktionsbedingungen die Aminoguanidine **6a–d**.

Reaction of Amines and Hydrazines with Carbodiimides

Reaction of aliphatic and aromatic carbodiimides with aromatic amines, catalysed by anhydrous HBF_4 in ether, leads to the guanidines **4a–d**. Under similar conditions di-tert.-butyl-carbodiimide adds hydrazines to form the amino-guanidines **6a–d**.

Bei aromatischen Carbodiimiden ist der zentrale Allenkohlenstoff hinreichend elektrophil, um von nucleophilen Partnern angegriffen zu werden. So reagieren aromatische Carbodiimide z.B. mit Ammoniak, Aminen und Hydrazinen zu substituierten Guanidinen²⁾. Eine analoge Reaktion aliphatischer Carbodiimide wurde wegen der geringen Elektrophilie ihres zentralen Allenkohlenstoffs nur vereinzelt beobachtet.

Schenck³⁾ erhielt nach dem Entschwefeln von N,N' -Dimethylthioharnstoff mit Quecksilberoxid in Benzol und anschließender Einwirkung von alkoholischem Methylamin das 1,2,3-Tri-methylguanidin. Moffat und Khorana⁴⁾ beschrieben die Bildung von 4-Morpholin- N,N' -dicyclohexyl-carboxamid (**1**) nach 4stdg. Erhitzen von Morpholin mit Dicyclohexylcarbodiimid in tert.-Butanol. Auf analogem Wege stellten Martin, Schumann, Veldkamp und Keasling⁵⁾ das Benzoyloxy-2,3-diisopropyl-guanidin (**2**) her.

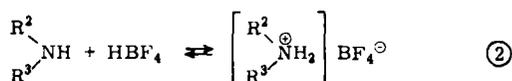
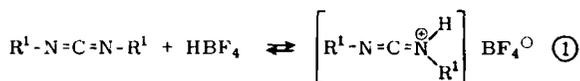


- 1 12. Mitt.: M. Radau und K. Hartke, Arch. Pharmaz. 305, 702 (1972).
- 2 Für zahlreiche Beispiele vgl. Sammelreferat von F. Kurzer und K. Douraghi-Zadek, Chem. Rev. 67, 119 (1967).
- 3 M. Schenck, Arch. Pharmaz. 250, 306 (1912).
- 4 J. G. Moffat und H.G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 83, 649 (1961).
- 5 D.G. Martin, E.L. Schumann, W. Veldkamp und H. Keasling, J. med. Chemistry 8, 456 (1965).

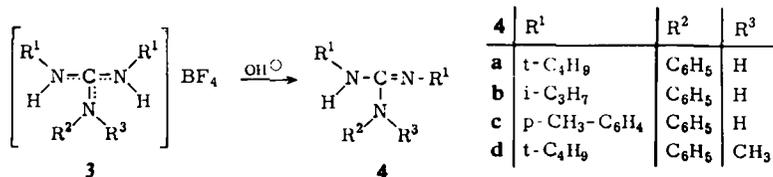
Wir haben versucht, die Elektrophilie des zentralen Allenkohlenstoffs von Carbodiimiden durch Protonierung mit Tetrafluorborsäure⁶⁾ zu erhöhen, und beschreiben nachstehend Additionsreaktionen des dabei gebildeten Kations mit Aminen und Hydrazinen.

Auch die säurekatalysierte Aminaddition ist in der umfangreichen Carbodiimid-Literatur nicht ohne Beispiel. Burger und Anderson⁷⁾ erwähnten ohne Angabe experimenteller Details, daß Dicyclohexylcarbodiimid und Amine in Gegenwart von p-Nitrophenylphosphonsäure-monoalkylestern Trialkylguanidine bilden.

Im System Carbodiimid, Amin und Tetrafluorborsäure spielen die Protonierungsgleichgewichte ① und ② eine entscheidende Rolle, da lediglich freies Amin und protoniertes Carbodiimid zum gewünschten Guanidin abreagieren können. Ist das Amin zu basisch, so bindet es sämtliche Säure, und die Konzentration an protoniertem Carbodiimid reicht für eine meßbare Reaktionsgeschwindigkeit nicht aus. Ist die Nucleophilie desamins zu gering, so unterbleibt aus diesem Grund die Umsetzung.



In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen konnten wir zwischen Carbodiimiden und aliphatischen Aminen selbst bei mehrtägigem Stehenlassen in Gegenwart von Tetrafluorborsäure keine Reaktion beobachten⁸⁾. Die wesentlich weniger basischen aromatischen Amine bildeten hingegen die erwarteten Guanidin-tetrafluorborate 3, aus denen nach Alkalizusatz die Guanidinbasen 4a–d gewonnen werden konnten. Dabei reagierten nicht nur das Di-tert.-butyl-carbodiimid, sondern auch dimerisierbare aliphatische (z.B. Diisopropylcarbodiimid) und typisch aromatische Carbodiimide (z.B. Di-p-tolyl-carbodiimid). Das schwach nucleophile Diphenylamin setzte sich selbst mit Di-tert.-butyl-carbodiimid nicht um.

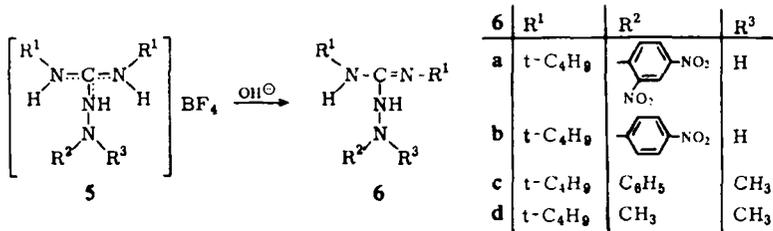


6 K. Hartke und M. Radau, 10. Mitt. über Carbodiimide, Arch. Pharmaz. 305, 654 (1972).

7 A. Burger und J.J. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 79, 3575 (1957).

8 Die pK_a-Werte der eingesetzten Amine umfaßten einen Bereich von etwa 3 Einheiten (Iso-propylamin pK_a = 11,7; Morpholin pK_a = 8,3); vgl. D.D. Perrin, Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, Butterworth, London 1965.

Die Basizität von Arylhydrazinen ist nur wenig größer als die der entsprechenden aromatischen Amine (Anilin $pK_a = 4,6$; Phenylhydrazin $pK_a = 5,3$), während Alkylhydrazine eine Mittelstellung zwischen aliphatischen und aromatischen Aminen einnehmen (N,N-Dimethylhydrazin $pK_a = 7,21$; Dimethylamin $pK_a = 10,9$)⁸. Auf Grund dieser Daten überrascht es nicht, daß sich sowohl aromatisch als auch aliphatisch substituierte Hydrazine unter BF_4 -Katalyse an Di-tert.-butyl-carbodiimid addieren. Dabei entstehen zunächst die mit Ausnahme von **5d** gut kristallisierenden Amino-guanidin-tetrafluorborate **5a–d**, die durch Alkalizusatz in die Amino-guanidin-basen **6a–e** übergeführt wurden.



Bei aliphatischen Carbodiimiden mit weniger raumfüllenden Substituenten R^1 (z. B. Diisopropyl oder Dicyclohexyl) verlief die Hydrazinaddition nur als Nebenreaktion; sie dimerisierten schneller zu den 1,3-Dialkyl-2,4-bisalkylimino-1,3-diazetidintetrafluorboraten⁹. Aromatische Carbodiimide lassen sich besser durch einfaches Erhitzen mit Hydrazinen in die entsprechenden Aminoguanidine überführen, wie schon Wessel¹⁰ sowie Ulmer und Busch¹¹ fanden.

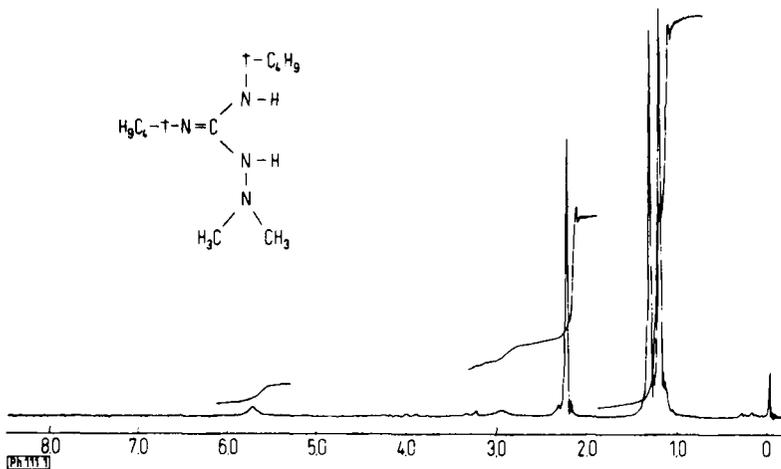


Abb. 1: NMR-Spektrum des 1,2-Di-tert.-butyl-3-dimethylamino-guanidins (**6d**).

9 K. Hartke und F. Roßbach, *Angew. Chem.* **80**, 83 (1968).

10 R. Wessel, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **21**, 2272 (1888).

11 M. Busch und Th. Ulmer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 1721 (1902).

Tabelle 1: Guanidine 4 und Amino-guanidine 6.

Nr.	Reaktionszeit	Schmp. Sdp/Torr	% Ausb.	Summenformel Mol.-Gew.	Analyse	Ber. Gef.	NMR(ppm) ^{a)}
4a	30 Min.	49° (Äthanol)	94	C ₁₅ H ₂₂ N ₃ 247,4	C 72,82 H 10,19 N 16,99 C 72,97 H 9,99 N 17,32		1,30(s, 18H); 3,52(s, 2H, breit); 6,6–7,3 (m, 5H)
4b	30 Min.	135° ^{b)} (Äther)	60	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ 219,3	C 71,19 H 9,65 N 19,16 C 71,03 H 9,60 N 19,30		1,15(d, 12H); ~ 3,6(s, 2H, breit) 3,77(sp, 2H); 6,7–7,5 (m, 5H)
4c	30 Min.	67° ^{c,d)} (Benzol/Petroliäther)	61	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ 315,4	C 79,96 H 6,71 N 13,32 C 80,16 H 6,41 N 13,25		2,30(s, 6H); 5,80 (s, 2H, breit); 6,7–7,3 u. 6,99 (m u.s, 13H)
4d	15 Std.	78°/0,7	45	C ₁₆ H ₂₇ N ₃ 261,4	C 73,51 H 10,41 N 16,08 C 73,07 H 10,53 N 15,93		1,23(s, 18H); 2,89(s, 3H); 3,12(s, 1H, breit); 6,5–7,3(m, 5H)
6a	60 Min.	157° ^{e)}	80	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₄ 352,4	C 51,12 H 6,87 N 23,85 C 50,53 H 6,92 N 23,44		1,38(s, 9H); 1,47(s, 9H); 3,65 (s, 1H, breit); 3,93 (s, 1H, breit) 7,4–9,1(m, 3H).
6b	30 Min.	105° ^{e)}	82	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ 307,4	C 58,61 H 8,20 N 22,79 C 58,93 H 8,25 N 22,85		./.
6c	6 Std.	176°/23	85	C ₁₆ H ₂₈ N ₄ 276,4	C 69,52 H 10,21 N 20,27 C 69,26 H 10,66 N 20,21		1,16(s, 9H); 1,43(s, 9H); 2,87 (s, 3H); 3,36(s, 1H); 5,27(s, 1H) 6,95(m, 5H)
6d	12 Std.	87°/19	75	C ₁₁ H ₂₆ N ₄ 214,4	C 61,63 H 12,23 C 61,75 H 12,24		1,22(s, 9H); 1,33(s, 9H); 2,24 (s, 6H); 2,99(s, 1H); 5,76(s, 1H)

a) Lösungsmittel CCl₄; 4b, 6a: CDCl₃.

b) Schmp. 131–132°; D.F. Gavin, W.J. Schnabel, E. Kober und M.A. Robinson, J. org. Chemistry 32, 2511 (1967).

c) Schmp. 73°; W. Will und O. Bielschowski, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 1310 (1882).

d) Durch Umkristallisieren aus Aceton läßt sich das in ~ 20 % Ausb. als Nebenprodukt anfallende dimere

Carbodiimid, 3-p-Tolyt-2-p-tolylamino-4-p-tolylimino-chinazolin⁹⁾, abtrennen. Die Mutterlauge liefert

aus Benzol/Petroliäther umkristallisiert 4c.

e) Violett-schwarze Kristalle, lediglich das Tetrafluorborat läßt sich umkristallisieren.

Für die freien Amino-guanidinbasen **6** sind neben geometrischen Isomeren bezüglich der C=N-Doppelbindung zwei tautomere Strukturen möglich. Die entsprechenden NMR-Spektren weisen sowohl für beide tert.-Butylgruppen als auch für beide NH-Protonen jeweils zwei Signale auf (vgl. Abb. 1). Diese Beobachtung stützt die vorgeschlagene Struktur **6**, denn die relativ große Verschiebungsdifferenz der tert.-Butylgruppen kann u.E. nur mit einer unterschiedlichen Hybridisierung der sie bindenden Stickstoffatome erklärt werden.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die Addition von Aminen und Hydrazinen an Carbodiimide unter Tetrafluorborsäure-Katalyse prinzipiell möglich ist. Im Einzelfall wird jedoch zu prüfen sein, ob Basizität und Nucleophilie des Amins oder Hydrazins bzw. Dimerisierungstendenz des Carbodiimids eine Realisierung der geplanten Addition erlauben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie (Fonds der Chemie) sind wir für die Förderung dieser Untersuchungen zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Bedingungen siehe 12. Mitt.¹⁾

Umsetzung von Carbodiimiden mit aromatischen Aminen zu den Guanidinen 4

4,4 g (27 mMol) äther. Tetrafluorborsäure in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden innerhalb 30 Min. bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 25 mMol aromatischem Amin und 25 mMol Carbodiimid in 10 ml Methylenchlorid getropft. Nach der jeweils aufgeführten Reaktionszeit wird der gesamte Ansatz mit Äther/Natronlauge durchgeschüttelt, das getrocknete organische Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand nach den Angaben in Tab. 1 gereinigt.

Umsetzung von Di-tert.-butyl-carbodiimid mit Hydrazinen zu den Amino-guanidinen 6

3,9 g (25 mMol) Di-tert.-butyl-carbodiimid in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden zu 4,4 g (27 mMol) äther. Tetrafluorborsäure in 5 ml Methylenchlorid getropft und teilweise mit 25 mMol des jeweiligen Hydrazins versetzt. Nach der aufgeführten Reaktionszeit lassen sich die Tetrafluorborate **5a-c** durch Ätherzugabe im Eisbad kristallin ausfällen und analytisch charakterisieren. Durch Ausschütteln des gesamten Ansatzes mit Methylenchlorid/Natronlauge erhält man in der organischen Phase die Amino-guanidine **6**, die nach den Angaben in Tab. 1 gereinigt werden.