

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 208–215 (1980)

Nucleophile Addition von *N,N'*-Dimethylbenzamidin an aktivierte Doppelbindungen

Klaus Hartke* und Hans-Michael Wolff

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 22. Mai 1979

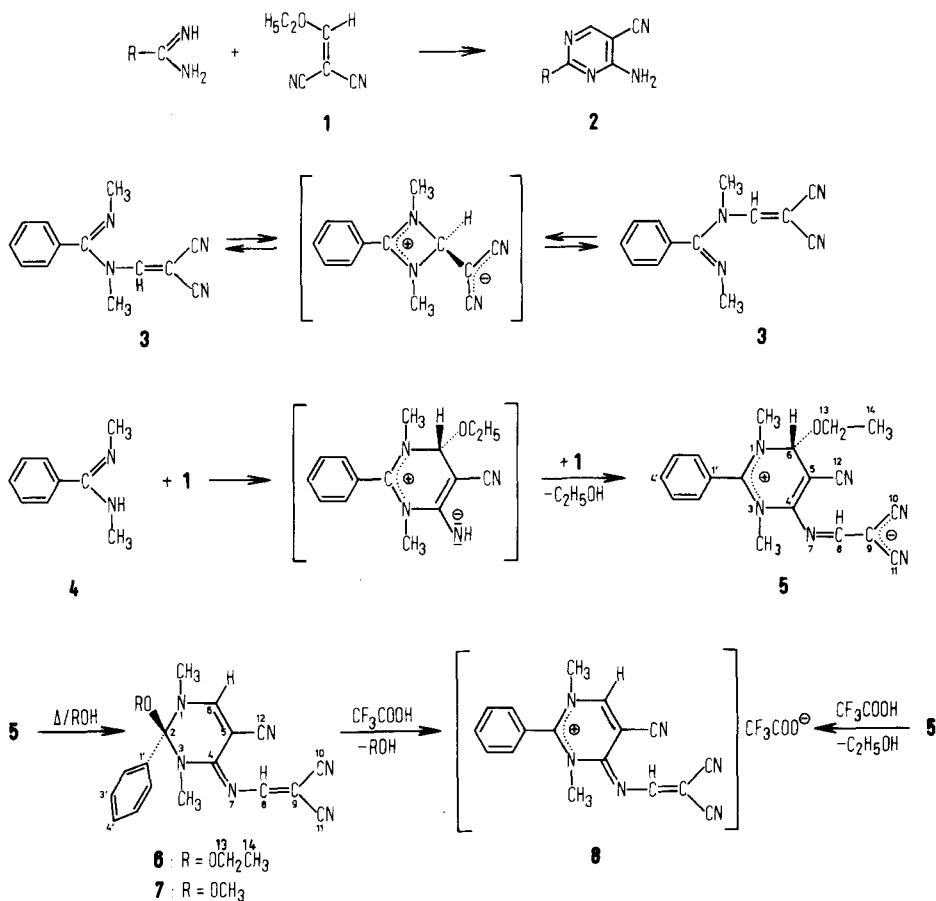
Die Umsetzung von Ethoxymethylenmalodinitril (**1**) mit *N,N'*-Dimethylbenzamidin (**4**) führt zum zwitterionischen 2 : 1 Primäraddukt **5**, das beim Kochen in Ethanol zum ungeladenen Strukturisomer **6**, beim Kochen in Methanol zu **7** umlagert. Die Strukturen von **5**, **6** und **7** werden durch ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren abgesichert. Mit Propiolsäureethylester (**13**) reagiert *N,N'*-Dimethylbenzamidin (**4**) zum Michaeladdukt **14**.

Nucleophilic Addition of *N,N'*-Dimethylbenzamidine to Activated Double Bonds

Reaction of (ethoxymethylene)malodinitrile (**1**) with *N,N'*-dimethylbenzamidine (**4**) leads primarily to the formation of the zwitterionic 2 : 1 adduct **5**, which rearranges in boiling ethanol to yield the uncharged structural isomer **6**. In boiling methanol compound **7** is formed. The structures of **5**, **6** and **7** were determined by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. *N,N'*-dimethylbenzamidine (**4**) reacts with ethyl propiolate (**13**) to yield the Michael adduct **14**.

Zu den bekanntesten Pyrimidinsynthesen gehört die Kondensation von Amidinen mit Alkoxymethylenmalonsäurederivaten. So entstehen aus *N*-unsubstituierten Amidinen und Ethoxymethylenmalodinitril (**1**) 4-Amino-5-cyanopyrimidine¹⁾ **2**, deren o-Aminonitrilgruppierung sich für weitere strukturelle Abwandlungen besonders gut eignet. Die Reaktion von *N,N'*-dialkylsubstituierten Amidinen mit **1** ist u. W. bisher noch nicht beschrieben worden. Wir erwarteten bei der Umsetzung von **1** mit *N,N'*-Dimethylbenzamidin (**4**) das Substitutionsprodukt **3**, das sich möglicherweise durch eine schnelle 1,3-Wanderung der Methylenmalonitrilgruppe auszeichnen sollte. **1** und **4** reagieren bereits bei –60° miteinander; dabei entsteht jedoch nicht das 1 : 1 Produkt **3**, sondern ein 2 : 1 Produkt, für das wir aufgrund seiner spektroskopischen Daten und chemischen Eigenschaften die zwitterionische Struktur **5** vorschlagen. (Formel S. 209)

Das bei tiefen Temperaturen in Methylenchlorid schwerlösliche **5** zersetzt sich bereits bei Raumtemperatur. In Lösung erfolgt dabei die spektroskopisch zu verfolgende langsame Umlagerung zum ungeladenen Amidaminal **6**, das präparativ durch Kochen von **5** in Ethanol zu erhalten ist. Die analoge Methoxyverbindung **7** läßt sich entsprechend aus **5** in siedendem Methanol gewinnen.



In den ^1H -NMR-Spektren von **5** und **6**, die in den Abb. 1 und 2 gegenübergestellt sind, erscheinen die magnetisch nicht äquivalenten N-CH₃-Protonen sowie die Phenylprotonen des Benzamidiniumsystems von **5** gegenüber dem ungeladenen Strukturisomer **6** erwartungsgemäß bei etwas tieferem Feld. Auffallend ist ferner die große Verschiebungsdifferenz für das Methinproton (e), das in **5** an ein sp³-C-Atom, in **6** hingegen an ein sp²-C-Atom gebunden ist und das Multiplett (c) der diastereotopen Methylenprotonen der Ethoxygruppe in **5**.

Versetzt man eine Lösung von **5**, **6** oder **7** in CDCl₃ mit Trifluoressigsäure, so entsteht das Salz **8**, das allerdings nicht unzersetzt isoliert werden konnte, auch nicht mit einem anderen Anion bei Verwendung von Chlorwasserstoff oder wasserfreier Tetrafluorborsäure. Für die Bildung von **8** im sauren Milieu sprechen die signifikante paramagnetische Verschiebung der N-Methylprotonen (um 0,5 ppm gegenüber **5** und um 0,8 ppm

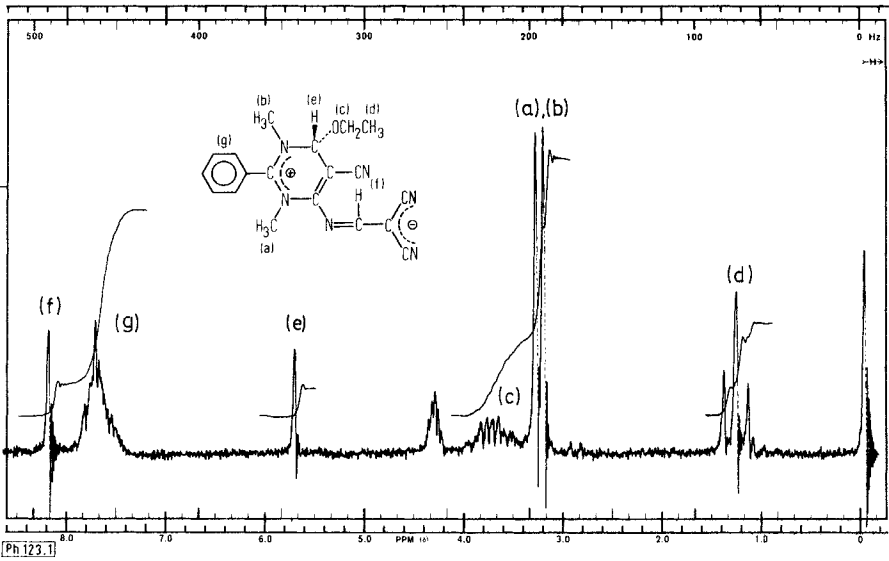


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von **5** in CD_3NO_2

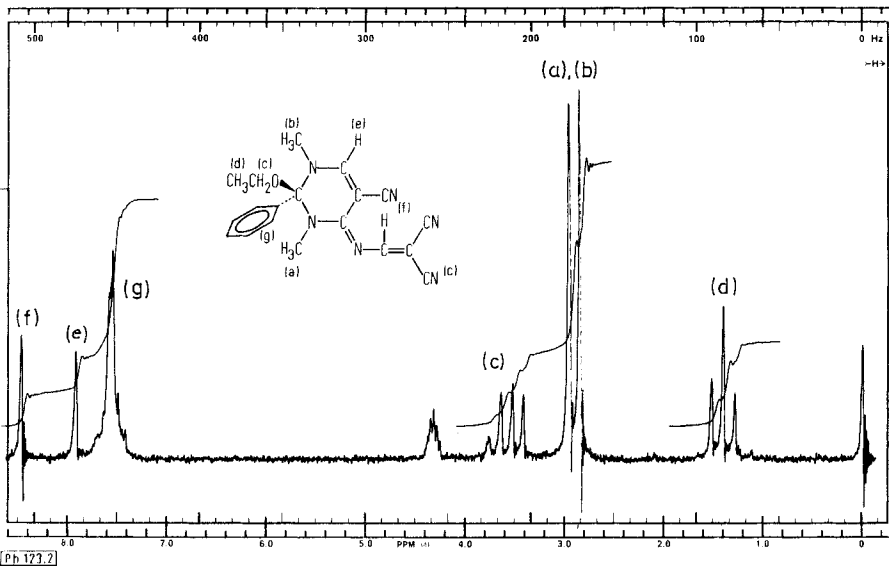


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von **6** in CD_3NO_2

gegenüber **6** oder **7**) und der Protonen an den sp^2 -Kohlenstoffen. Entscheidenden Aufschluß über die Struktur der Produkte **5**, **6** und **7** liefert aber erst die ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Die chemischen Verschiebungen und C,H-Kopplungen aller 17 Kohlenstoffatome sind für **5** und **6** in Tab. 1 zusammengestellt. In dem für Nitrilkohlenstoffe typischen Bereich erscheinen jeweils drei Resonanzen, die in **5** um etwa 2–3 ppm gegenüber **6** paramagnetisch verschoben sind. Beim Übergang von einer Nitrilgruppe zum Cyanidion ändert sich die chemische Verschiebung bekanntlich in gleicher Richtung²⁾. Sämtliche Cyankohlenstoffsignale spalten im „gated“-Spektrum zum Dublett auf; dabei zeichnen sich C-11 und C-12 durch eine cis-Kopplung ($^3J_{\text{C,H}} = 2\text{--}5\text{ Hz}$) und C-10 durch eine größere trans-Kopplung ($^3J_{\text{C,H}} = 10\text{--}11\text{ Hz}$) aus. Entsprechende Daten liefert das als Vergleich aufgenommene ^{13}C -NMR-Spektrum des Ethoxymethylenmalodinitrils (**1**) [vgl. Tab. 2], so

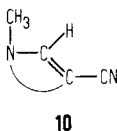
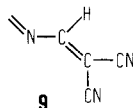
Tab. 1: ^{13}C -NMR-Daten (D_6 -DMSO) von **5** und **6**

C-Atom	5		6	
	δ (ppm)	$J_{\text{C,H}} (\pm 0,5\text{ Hz})$	δ (ppm)	$J_{\text{C,H}} (\pm 0,5\text{ Hz})$
1-CH ₃	41,7	1J : 144,0 3J : 2,7	37,9	1J : 144,0 3J : 4,6
3-CH ₃	37,1	1J : 144,7	31,9	1J : 142,1
C-2	161,3	m	99,4	m
C-4	156,5	m	158,7	m
C-5	51,4	2J : 10,8	58,2	2J : 10,2
C-6	84,8	1J : 169,1 3J : 2,8	157,3	1J : 184,2 3J : 3,9
C-8	164,4	1J : 162,9	164,5	1J : 168,4
C-10	116,7	3J : 10,2	115,0	3J : 10,3
C-11	118,7	3J : 3,2	116,7	3J : 4,4
C-12	119,2	3J : 3,7	117,2	3J : 4,2
C-13	60,6	1J : 142,9 2J : 4,6	58,2	1J : 143,9 2J : 4,3
C-14	15,1	1J : 126,9 2J : 3,0	14,1	1J : 126,8 2J : 2,7
C-1'	127,6	m	137,0	m
C-2'	129,9	1J : 163,9	128,9	1J : 161,8
C-6'				
C-3'	127,3	1J : 162,3	126,3	1J : 162,1
C-5'	127,1			
C-4'	132,4	1J : 163,7	130,3	1J : 163,0
C-9	66,3	2J : 3,7	70,6	2J : 2,1

daß das exocyclische Methylenmalodinitril-Fragment **9** in **5** und **6** sowie das endocyclische Strukturelement **10** in **6** (wie auch mit C-C-Einfachbindung in **5**) als gesichert gelten können.

Tab. 2: ^{13}C -NMR-Daten (D_6 -DMSO) von **1**

δ (ppm)	$J_{\text{C,H}}$ (Hz)	
C-1	174,8	1J : 186,1
C-2	74,8	2J : 11,4
C-3	109,9	3J : 10,1
C-4	111,9	3J : 3,9



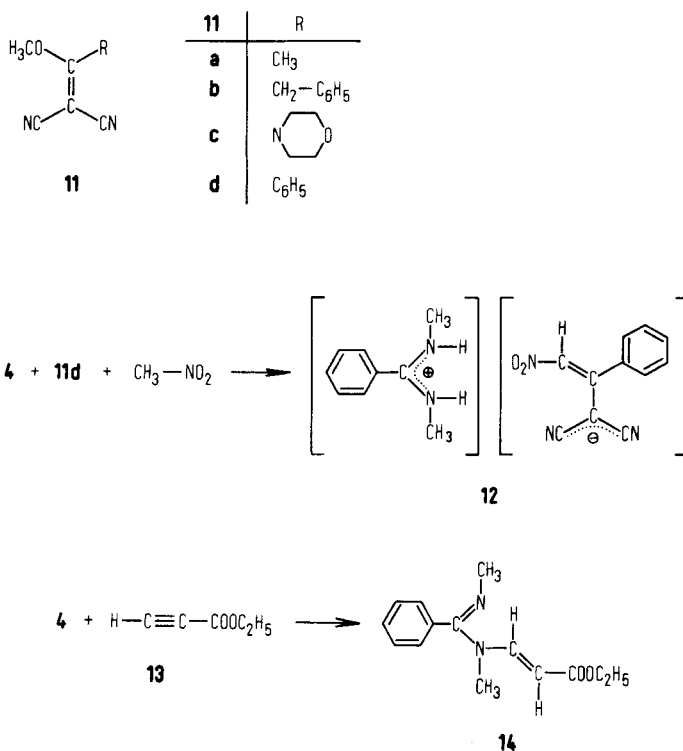
Tab. 3: Vergleich einiger ^{13}C -Verschiebungen von **4**, **5** und **6**

	4	4 · HCl	6	5
C-1' (ppm)	135,2	127,3	137,0	127,6
C-4' (ppm)	128,2	132,0	130,3	132,4

Für eine über das Benzamidinsystem delokalisierte positive Ladung im Zwitterion **5** sprechen analoge chemische Verschiebungen von C-1' bis C-4' und C-2 im Vergleich zum N,N'-Dimethylbenzamidiniumchlorid (**4** · HCl). Bemerkenswert ist beispielsweise die deutliche Hochfeldverschiebung von C-1' beim Übergang von **4** → **4** · HCl und von **6** → **5**, die als Folge einer Verstärkung der Bindung (C-1')-(C-2) gedeutet werden kann, und zwar durch partielle Delokalisierung der positiven Ladung in den Phenylring. Dieser mesomere Effekt äußert sich erwartungsgemäß auch in einer Tieffeldverschiebung des p-ständigen C-4'. **6** enthält demnach kein Benzamidiniumkation mehr als Strukturelement, was auch mit der hochfeldigen Resonanzlage der N-Methylprotonen von **6** im Einklang steht. Die Umwandlung des sp^3 -hybridisierten C-6 in **5** zu einem sp^2 -hybridisierten in **6** wird ebenfalls vom ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt. Als Bindungspartner für die von C-6 abgelöste Ethoxygruppe bleibt von den Kohlenstoffatomen des Ringes nur C-2 übrig. Das exocyclische C-8 scheidet aus, weil dann die beiden Nitrilkohlenstoffe C-10 und C-11 magnetisch äquivalent werden müßten.

Weniger erfolgreich verliefen Reaktionen des N,N'-Dimethylbenzamidins (**4**) mit den Methoxyalkyldenmalodinitrilen **11a-d** in siedendem Benzol. So beobachteten wir mit **11a-b** lediglich die Bildung von undefinierbaren, teerigen Produkten, vermutlich als Folge einer primären Deprotonierung der Methyl- bzw. Methylengruppe durch das stark basische Amidin. Mit **11c** fand überhaupt keine Umsetzung statt, während mit **11d** nur die

Bildung von *N,N,N'*-Trimethylbenzamidin ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. In siedendem Nitromethan entstand aus **4** und **11d** jedoch in 85proz. Ausbeute das Salz **12**. Dabei addiert sich das von dem Benzamidin deprotonierte Lösungsmittel an die aktivierte Doppelbindung von **11d**; eine Eliminierung von Methanol liefert **12**.



Die Umsetzung von **4** mit Propiolsäureethylester (**13**) führt zum erwarteten Michaeladdukt **14** mit *trans*-konfigurierter Doppelbindung. Die *N*-Methylprotonen sind magnetisch nicht äquivalent ($\Delta\delta = 11$ Hz) und koaleszieren auch nicht beim Erwärmen in Diphenylether bis 208° . Damit ist eine gegenüber der ^1H -NMR-Zeitskala schnelle 1,3-Verschiebung des Acrylester-Substituenten in **14** ausgeschlossen.

Dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linströmgerät (unkorr.). IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 257. ¹H-NMR-Spektren: Varian T-60 und A 60-A. ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL-100.

N-[6-(5-Cyan-1,3-dimethyl-4-ethyl-2-phenyl-3,4-dihydro)pyrimidinio]iminomethyl-dicyan-methanid (**5**)

Zu 4,88 g (0,04 mol) Ethoxymethylenmalodinitril (**1**) in 150 ml Methylenchlorid wird bei -60° unter kräftigem Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 15 min. eine Lösung von 8,89 g (0,06 mol) *N,N'*-Dimethylbenzamidin (**4**) in 50 ml Methylenchlorid getropft. Nach weiteren 2 h wird der Niederschlag auf einer vorgekühlten Fritte gesammelt, mit 50 ml einer eiskalten Ether/Methylenchlorid- (1/1)-Mischung gewaschen und sofort i. Hochvak. getrocknet. 4,5 g (65 %) eines feinkristallinen, weißgelben Pulvers, das sich sowohl im festen wie im gelösten Zustand unter Gelb- bis Rotfärbung allmählich zersetzt. Schmp. >150° (Zers.). C₁₉H₁₈N₆O (346,4) Ber.: C 65,9 H 5,24 N 24,3; Gef.: C 65,6 H 5,13 N 24,0. IR(KBr): 2980 m, 2210 s und 2190 s (C≡N), 1630 s, 1540 cm⁻¹ s (breit).

5-Cyan-1,3-dimethyl-2-ethoxy-4-(2,2-dicyan)ethenylimino-2-phenyl-1,3-diaza-5-cyclohexen (**6**)

1,00 g (0,0029 mol) **5** wird in 20 ml absol. Ethanol zum Sieden erhitzt und unter Rückfluß tropfenweise solange mit weiterem Ethanol versetzt, bis man eine klare Lösung erhält. Aus dem heißen Filtrat fallen beim langsamen Abkühlen auf Raumtemp. 0,80 g (80 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 214° analytisch rein aus. C₁₉H₁₈N₆O (346,4) Ber.: C 65,9 H 5,24 N 24,3; Gef.: C 65,6 H 5,29 N 24,3. IR(KBr): 2220 s und 2210 s (C≡N), 1635 cm⁻¹ (C=N).

5-Cyan-1,3-dimethyl-4-(2,2-dicyan)ethenylimino-2-methoxy-2-phenyl-1,3-diaza-5-cyclohexen (**7**)

7 wird wie **6** in 85-proz. Ausbeute dargestellt, anstelle von Ethanol verwendet man entsprechend Methanol. Blaßgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 212°. C₁₈H₁₆N₆O (331,4) Ber.: C 65,1 H 4,85 N 25,3; Gef.: C 64,7 H 4,88 N 25,5. IR(KBr): 2220 s und 2210 s (C≡N), 1635 cm⁻¹ s (C=N). ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.80 (s, N-CH₃), 2.85 (s, N-CH₃), 3.35 (s, O-CH₃), 7.50 (s, Phenyl-H), 7.68 (s, -CH=), 8.53 (s, -CH=C(CN)₂).

N,N'-Dimethylbenzamidinium-1,1-dicyan-3-nitro-2-phenyl-2-propen-1-id (**12**)

1,48 g (0,01 mol) **4** und 1,84 g (0,01 mol) 1-Methoxy-1-phenyl-2,2-dicyanoethylen (**11d**)^{3,4)} werden in 50 ml frisch dest. Nitromethan unter Rühren 2 h am Rückfluß gekocht. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Acetonitril/Chloroform um. 3,07 g (85 %) gelbe Kristalle vom Schmp. >109° (Zers.). C₂₀H₁₉N₅O₂ (361,4) Ber.: C 66,5 H 5,30 N 19,4; Gef.: C 66,3 H 5,44 N 19,6. IR(KBr): 3330 m und 3250 m (breit, NH), 2220 s und 2190 s (C≡N), 1655 cm⁻¹ s. ¹H-NMR(CD₃CN): δ (ppm) = 2.87 (s, N-CH₃), 6.07 (bs, N-H), 6.97 (s, =CH-), 7.33 (m, Phenyl-H), 7.55 (m, Benzamidinaromat).

3-[*N*-Methyl-*N*-(*N*-methyl)benzimidoyl]amino-acrylsäure-ethylester (**14**)

Eine Lösung von 1,48 g (0,01 mol) **4** in ca. 50 ml CCl₄ wird mit 0,98 g (0,01 mol) Propiolsäureethylester (**13**) 1 h bei 40° gerührt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab und entfernt die letzten Reste an der Ölpumpe. Aus dem öligen Rückstand kristallisieren nach Zusatz von wenig Ether und Anreiben mit dem Glasstab 1,50 g (61 %) farblose Nadeln vom Schmp. 55°.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Ber.: C 68,3 H 7,37 N 11,4; Gef.: C 68,3 H 7,63 N 11,3. IR (KBr): 3060 m, 3050 m, 2860 m, 1645 s (CN_2), 1610 cm^{-1} s (breit). 1H -NMR(CCl_4): δ (ppm) = 1.13 (t, $J = 7.0$, C- CH_3), 2.88 (s, N' - CH_3), 3.22 (s, N- CH_3), 4.00 (q, $J = 7.0$, O- CH_2 -), 4.91 (d, $J_{(trans)} = 14.0$, =CH-), 7.13 (m, H_o), 7.47 (m, H_m und H_p), 7.48 (d, $J = 14.0$, N-CH=).

Literatur

- 1 E. C. Taylor und A. McKillop in *Advances in Organic Chemistry*, Bd. 7, S. 105, J. Wiley, New York 1970.
- 2 E. Breitmaier und W. Voelter, ^{13}C -NMR-Spectroscopy, S. 71–72, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- 3 A. Dornow und E. Schleese, *Chem. Ber.* 91, 1830 (1958).
- 4 H. Graboyes, G. E. Jaffe, I. J. Pachter, J. P. Rosenbloom, A. J. Villani, J. W. Wilson und J. Weinstock, *J. Med. Chem.* 11, 568 (1968).

[Ph 123]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 215–220 (1980)

Zur Rotationshinderung N,N,N'-trisubstituierter Amidine

Hans-Michael Wolff und Klaus Hartke*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 22. Mai 1979

Die Alkylierung von N,N'-Dimethylbenzamidin (**4**) mit Chlordimethylether bzw. Allyliodid liefert die N-trisubstituierten Amidine **5a** und **5d**; das Li-Salz von **4** setzt sich mit Chlordimethylsulfid bzw. Chlormethyl-diethylamin zu **5b** und **5c** um. Bis zu Temperaturen von 175° läßt sich 1H -NMR-spektroskopisch keine [1,3]sigmatrope Umlagerung feststellen; unterhalb Raumtemp. beobachtet man Rotationshinderung um die C-N-Einfachbindung.

Hindered Rotation in N,N,N'-Trisubstituted Amidines

Alkylation of N,N'-dimethylbenzamidines (**4**) with chloromethyl methyl ether and allyl iodide leads to the formation of the N-trisubstituted amidines **5a** and **5d**; the lithium salt of **4** yields **5b** and **5c** with chloromethyl methyl sulfide and (chloromethyl)diethylamin, respectively. At temperatures up to 175°C no [1,3]sigmatropic rearrangement can be detected by 1H -NMR spectroscopy; below room temperature a hindered rotation around the C-N single bond is observed.