

Experimenteller Teil

1. Analytische Methoden

1.1. DCP und DPP: vgl. 25. Mitt. 1.2. Coulometrie: vgl. 25. Mitt.

1.3. Polarographische Analyse von Diaphenylsulfon

(D. A. D. P. S.-Tabletten, Bayer AG, Leverkusen)

1 Tablette wird in einem 50 ml-Meßkolben mit 5 ml H₂O übergossen und der Kolben geschüttelt. Nach Zerfall der Tablette (~1 min) wird mit CH₃CN bis zur Marke aufgefüllt und nach dem Umschütteln etwa 15 min gewartet, bis sich die galenischen Hilfsstoffe abgesetzt haben. Die überstehende Lösung wird polarographiert. Dazu wird 1,0 ml der Lösung mit 0,2 ml H₂O (bidest.) und 8,8 ml Leitsalzlösung ([N(C₂H₅)₄][⊕]I[⊖]/CH₃CN 0,05 mol/l) verdünnt und der Depolarisator mittels DPP bestimmt. Die Standardlösung wird durch Lösen von 100 mg (0,40 · 10⁻³ mol) 4,4'-Diaminodiphenylsulfon in 45 ml CH₃CN + 5 ml H₂O bereitet.

Literatur

- ^{+) 25. Mitt.:} H. Oelschläger und G. Modrack, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 431 (1985).
1 Ch. C. Shepard und Y. T. Chang, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 636 (1962).
2 H. Oelschläger und G. Modrack, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 431 (1985).
3 L. Horner und H. Neumann, Chem. Ber. 98, 1715 (1965).
4 H. Oelschläger, D. Rothley und M. Al Shaik, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck.
5 P. Zuman in Substituent Effects in Organic Polarography, Kap. III, S. 43, Plenum Press, New York 1967.

[Ph 10]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 14-17 (1986)

Zur Struktur des Nitroacetamidins

Hubert Mertens⁺⁺, Reinhard Troschütz^{*)}

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich

und Hermann J. Roth

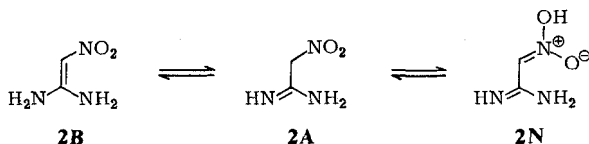
Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen
Eingegangen am 15. Oktober 1984

Es wird eine reproduzierbare Darstellungsmethode für „Nitroacetamidin (2A)“ beschrieben. Nach den spektroskopischen Daten liegt es in der Enaminform **2B** vor und stellt das 2-Nitroethen-1,1-diamin dar.

The Structure of Nitroacetamidine

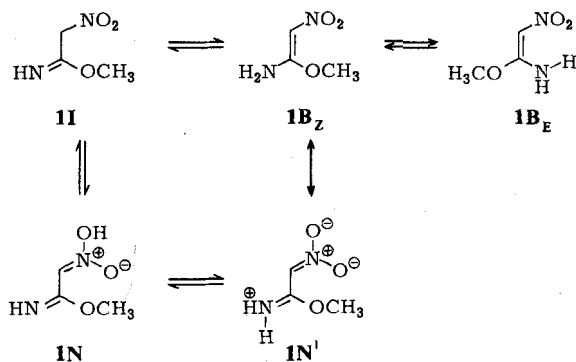
A reproducible method for the synthesis of „nitroacetamidine (**2A**)“ is described. According to spectral data, it exists in the enaminic form **2B** and represents 2-nitroethene-1,1-diamine.

Funktionelle Pyridinderivate lassen sich aus Enamino- bzw. Endiaminocarbonylverbindungen und biselektrophilen C₃-Bausteinen wie Keton-*Mannich*basen herstellen¹⁻³. Für eine variationsfähige, diesem Konzept folgende Synthese von 2-Amino-3-nitropyridinen benötigten wir als Enaminkomponente das 2-Nitro-ethen-1,1-diamin (**2B**), das diprimäre Aminoal des Nitroketens. **2** ist in der Literatur bisher nur in seiner tautomeren Form als sog. „Nitroacetamidin (**2A**)“ beschrieben worden⁴⁻⁶. Über seinen Schmelzpunkt findet man unterschiedliche Angaben.

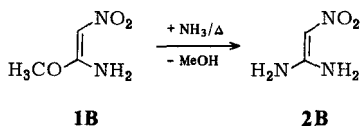


Ried und *Sinharay*⁴) versuchten 1963 vergeblich **2A** aus Nitroacetimidsäure-ethylester (**II-HCl**) und Ammoniak herzustellen. 1966 gaben *Ried* und *Stock*⁵) ein Verfahren an, bei dem **II-HCl** mit 3-Aminocrotonsäureethylester zur Reaktion gebracht wurde. Dabei entstand zunächst aus den Edukten unter Ethanolabspaltung ein 1:1-Kondensat, das anschließend zu 2-Nitroacetamidin (**2**) und Acetessigsäure-ethylester hydrolysiert wurde. Der 2-Aminocrotonsäure-ethylester fungiert hier summarisch als Ammoniakträger. Die Ausbeute betrug 49 %. Untersuchungen zur Struktur von **2A** wurden nicht durchgeführt. *Sauermilch*⁶) veröffentlichte 1964 ohne Angabe einer Vorschrift die Synthese von Nitroacetamidin (**2**) aus Acetamidin-nitrat und Salpetersäure und teilte einen von *Ried* und *Stock* (Schmp. = 209°) abweichenden Schmp. von 118–119° mit.

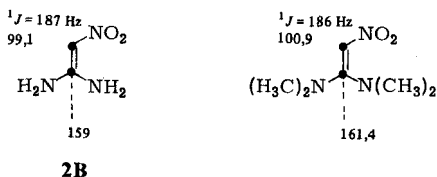
Beim Nacharbeiten der Vorschrift von *Ried* und *Stock* erhielten wir nur geringe Ausbeuten an Nitroacetamidin. Es wurde daher zunächst ein optimiertes Darstellungsverfahren erarbeitet. Zur Deprotonierung von **II-HCl** haben wir anstelle von methanol. Ammoniak, wie von *Ried* und *Stock* angegeben, Na-methylat verwendet. Durch nachfolgende Extraktion am Soxhlet konnte die Ausbeute an freiem Imidester **II** auf ca. 90 % gesteigert werden. Als methylenaktiver Imidsäureester kann **II** prinzipiell in den drei tautomeren Formen **II**, **1B** und **1N** existieren.



Ried und Sinharay⁴⁾ gaben für den freien Imidsäureester die Struktur **1I** an ohne weitere tautomere Formen zu diskutieren. Im ¹H-NMR-Spektrum von **1** erscheint im Bereich von $\delta = 10,7\text{--}9,9$ ppm ein breites, austauschbares Signal für zwei Protonen und bei $\delta = 6,6$ ppm ein Singulett für ein Proton. Im ¹³C-NMR wird bei $\delta = 98,3$ ppm ein Signal für C-2 beobachtet, das im gekoppelten Spektrum zu einem Dublett mit einer Einbindungskonstanten von $^1J = 190,6$ Hz aufgespalten ist. Somit scheidet die Imidsäureesterform **1I** eindeutig aus. Die Nitronsäureform **1N** erscheint unwahrscheinlich. Aufgrund der basischen Imidesterstruktur im Molekül würde vielmehr eine intramolekulare Protolyse stattfinden unter Bildung des Nitronat-Iminium-Tautomers **1N'**, das mit einer Grenzform von **1B** identisch ist. Für **1N'** müßte das IR-Spektrum eine intensive Nitronatbande⁷⁾ bei 1170 cm^{-1} und eine breite Iminiumbande im Bereich von $2700\text{--}2250\text{ cm}^{-1}$ aufweisen. Diese Werte werden nicht erhalten. Stattdessen findet sich eine Absorption bei 1630 cm^{-1} , die nach Literaturdaten⁸⁾ der vinylogenen Nitraminstruktur zukommt. Außerdem beobachtet man im NH₂-Valenzschwingungsbereich vier Banden ($3370, 3270, 3200$ und 3130 cm^{-1}). Die zu niedrigen Wellenzahlen verschobenen Banden weisen auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen NH₂- und Nitrogruppe hin. Diese Annahme wird auch durch die Tieffeldlage des Signals der NH₂-Gruppe im ¹H-NMR bei $\delta \sim 10,3$ ppm bekräftigt. Eine Tieftemperaturmessung von **1** bis -60° in Methylenchlorid zeigt keine qualitative oder quantitative Änderung der Signale. Somit existiert der Imidsäureester **1I** nur in der Salzform und tautomerisiert bei Deprotonierung in die energetisch günstigere Nitroenaminform **1B_E**. **1B** stellt ein O,N-Acetal des Nitroketens dar und besitzt u. a. eine vinyloge Salpetersäurestruktur und sollte sich daher gut mit N-Nucleophilen wie Ammoniak umsetzen lassen. Beim Einleiten von Ammoniak in eine siedende Lösung von **1B** erhält man in über 90proz. Ausbeute das gewünschte 2-Nitro-1,1-ethendiamin (**2B**).



Nach den IR und ¹H-NMR-Daten können auch hier die Amidin **2A**- und Nitronsäureform **2N** ausgeschlossen werden. Weiterhin stimmt die ¹³C-Verschiebung von **2** recht gut mit den Daten⁹⁾ des nicht mehr tautomeriefähigen 1,1-Bis-dimethylamino-2-nitro-ethens überein.



Die UV-Daten bestätigen zusätzlich die Endiaminform **2B**. Bei pH 7 in Methanol findet man ein Absorptionsmaximum $\lambda_{\text{max}} = 316\text{ nm}$ ($\lg \epsilon = 3,96$), was in der Größenordnung der Werte des 1,1-Bis-methylamino-2-nitroethens liegt ($\lambda_{\text{max}} = 323\text{ nm}$, $\lg \epsilon = 4,10$). Im

Massenspektrum wird der erwartete Molpeak bei 103 beobachtet. Charakteristisch sind die Fragmente 87 ($M^+ -O$), 73 ($M^+ -NO$) und 57 ($M^+ -NO_2$).

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström (nicht korr.); *IR-Spektrum*: Beckmann Acculab 2; *1H -NMR-Spektren*: Varian T60 und Bruker WH90; *^{13}C -NMR-Spektren*: Varian CFT20, int. Stand. d_6 -DMSO; *MS*: AEI Massenspektrometer MS9.

(*E*)-1-Methoxy-2-nitro-1-ethenamin (**1B**)

6 g (39 mmol) Nitroacetimidsäuremethylester-HCl (**11·HCl**)⁴⁾ werden portionsweise unter Eiskühlung und Rühren zu 80 ml 0.48-M Natriummethylat. gegeben. Nach ungefähr 10 min engt man die Lösung i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit 200 ml Methylenchlorid am Soxhlet extrahiert. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und die Mutterlauge i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Ausb.: 4 g (86.9 % d. Th.). *Schmp.*: 125–126° (CH_2Cl_2) Lit.⁴⁾ 123–124°. Weiße Kristalle, löslich in Aceton, EtOH, DMF, DMSO. IR (KBr): 3370, 3270 u. 3200, 3130 (NH_2 nicht chelatisiert und chelatisiert), 1630 ($N-C=C-NO_2$), 1520 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 10.73–9.90 (br, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 6.60 (s, 1H, H-2), 3.85 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 166.49 (C-1), 98.36 (C-2, $^1J = 190.6$ Hz), 56.62 (C-1').

2-Nitro-1,1-ethendiamin (**2B**)

2 g (17 mmol) 1-Methoxy-2-nitro-1-ethenamin (**1B**) werden in 35 ml Ethanol unter Ammoniakbegasung 1 h zum Sieden erhitzt. Das bereits in der Hitze entstandene Produkt wird nach dem Abkühlen abgesaugt. Ausb.: 1.60 g (91.4 % d. Th.). *Schmp.*: 203–205° (EtOH) Lit.⁵⁾ 209°. Schwach gelbliche Kristalle, löslich in DMF und DMSO. IR (KBr): 3400, 3300, 3200 (NH_2), 1660 ($CN-C=C-NO_2$), 1630 ($C=C$), 1550 cm^{-1} (NO_2). 1H -NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 7.57 (s, br. 4H, NH_2 , mit D_2O austauschbar), 6.4 (s, 1H, H-2). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 159 (C-1), 99,15 (C-2, $^1J = 187$ Hz). MS (70 eV) $m/e = 103,0386$ Ber.: 103,0390 (HR), (100 %, M^+), 87 (84 %, $M^+ -O$), 73 (56 %, $M^+ -NO$), 57 (88 %, $M^+ -NO_2$).

Literatur

++ Teil der Dissertation H. Mertens, Bonn 1984.

+) Teil eines Diskussionsvortrags, Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Düsseldorf 1984.

- 1 H.J. Roth und R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 48 (1977).
- 2 R. Troschütz, ibid. 312, 455 (1979).
- 3 M. Söllhuber-Kretzer, R. Troschütz und H.J. Roth, ibid. 315, 199 (1982).
- 4 W. Ried und A. Sinharay, Chem. Ber. 96, 3306 (1963).
- 5 W. Ried und P. Stock, Liebigs Ann. Chem. 700, 87 (1966).
- 6 W. Sauermilch, Explosivstoffe 12, 197 (1964).
- 7 K. Jensen, O. Burchardt und C. Lohse, Acta Chem. Scand. 21, 2797, (1967).
- 8 A.I. Fetell und H. Feuer, J. Org. Chem. 43, 497 (1978).
- 9 S. Rajappa und K. Nagarajan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1978, 912.