

Synthese und Struktur substituierter 3-Arylamino-2-cyanacrylamidine

Kurt Klemm^{**}, Hartmann Schaefer^{*} und Ewald Daltrozzo^{**}

Forschungslaboratorien der Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH^{*},
Postfach 6500, D-7750 Konstanz, und

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz^{**},
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

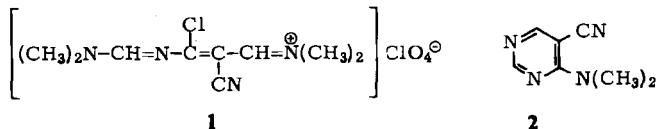
Eingegangen am 19. April 1978

Das Iminiumperchlorat **1** reagiert mit primären aromatischen Aminen zunächst unter Substitution des Chloratoms zu 3-Arylamino-2-cyano-5-dimethylamino-*N,N*-dimethyl-4-aza-2,4-pentadien-1-iminiumperchloraten **4**, die bei der weiteren Umsetzung unter Austausch der Basen-Endgruppen und Fragmentierung der Azapentamethinkette die 3-Arylamino-2-cyanacrylamidine **8** ergeben. Bevorzugte Konfiguration von **8** ist die H-Chelatstruktur **A,A'**. Das aus den $^3J(NH\text{-}CH)$ - und den $^1J(^{15}\text{N}\text{-H})$ -Kopplungskonstanten ermittelte Gleichgewicht der Tautomeren $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{A}'$ liegt bei allen untersuchten Derivaten **8** auf der Seite **A'**. Die Temperaturabhängigkeit der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erlaubt Aussagen über die Abhängigkeit der Geschwindigkeit der *E/Z*-Isomerisierungsprozesse von den Substituenten.

Synthesis and Structure of Substituted 3-Arylamino-2-cyanoacrylamidines

The iminium perchlorate **1** reacts with primary aromatic amines in a first step to form the 3-arylamino-2-cyano-5-dimethylamino-*N,N*-dimethyl-4-aza-2,4-pentadien-1-iminium perchlorates **4**. Further reaction with excess amine leads to exchange of the terminal base groups and fragmentation of the azapentamethine chain with formation of the 3-arylamino-2-cyanoacrylamidines **8**. Favoured configuration of the investigated derivatives **8** is the H-chelate structure **A,A'**. As shown by the analysis of both the $^3J(NH\text{-}CH)$ and the $^1J(^{15}\text{N}\text{-H})$ coupling constants, the tautomeric equilibrium $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{A}'$ in all cases lies on the side of **A'**. Information on the *E/Z* isomerization rates and their dependence on the aryl substituents can be obtained from the temperature dependence of the $^1\text{H NMR}$ spectra.

Im Zusammenhang mit der Synthese von 1-substituierten 4(*H*)-Pyrimidinonen¹⁾ befaßten wir uns auch mit dem Austausch der terminalen Dimethylaminogruppen gegen Arylamine in dem von Jutz und Müller²⁾ aus Malononitril, Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid erstmals hergestellten Iminiumsalz **1**.

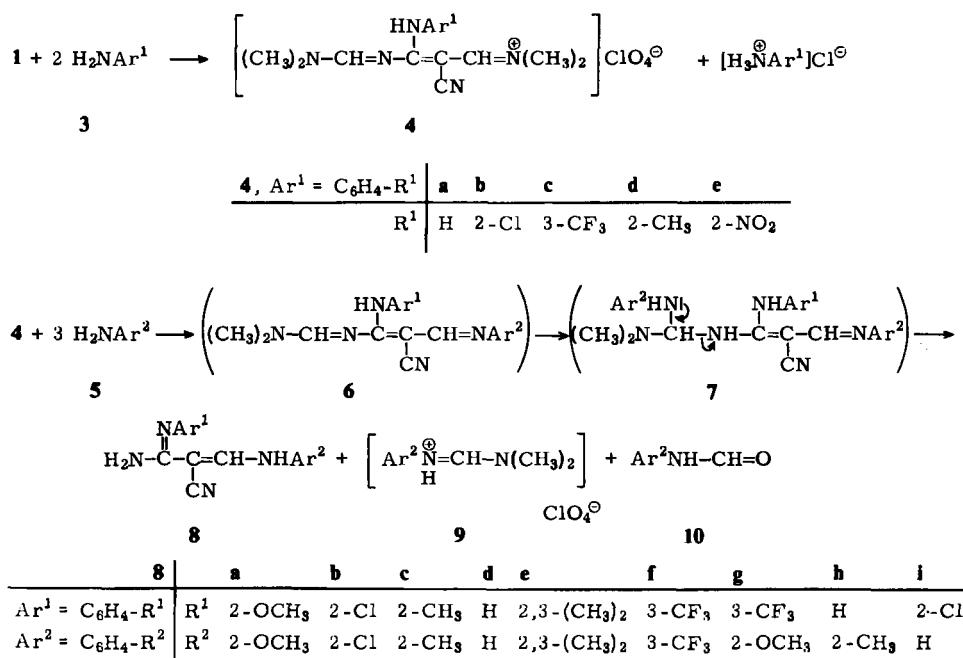


Das Chloratom in **1** ist leicht und bevorzugt durch Basen, z. B. primäre und sekundäre Amine, substituierbar²⁾. Im Gegensatz dazu offenbart die Konstitution des bei der Umsetzung von **1** mit wäßriger Ammoniumchloridlösung oder verd. Ammoniak entstehenden **2**, daß dieses über einen primären Austausch einer $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe in **1** gegen die NH_2 -Gruppe gebildet wird.

1. Synthese

Unsere Versuche zeigen, daß das Ergebnis der Reaktion primärer aromatischer Amine mit **1** vom molaren Verhältnis der Reaktionspartner abhängig ist.

Schema 1



Mit 2 Moläquiv. H_2NAr^1 **3** entstehen aus **1** unter Substitution des Chloratoms die Iminiumsalze **4**. Diese ergeben bei der weiteren Umsetzung mit mindestens 3 Moläquiv. H_2NAr^2 **5** die 3-Arylamino-2-cyanacrylamidine **8**.

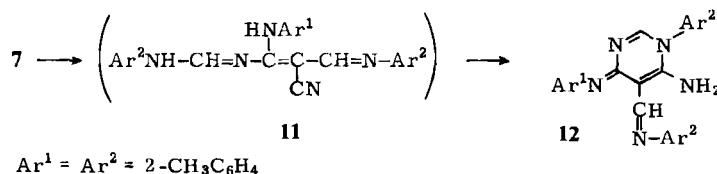
Wir nehmen an, daß die Bildung von **8** gemäß Schema 1 verläuft: Addition des Arylamins an die beiden $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindungen von **4** und Abspaltung von Dimethylammonium-perchlorat ergibt über **6** das instabile, nicht isolierbare Derivat **7**. Durch Fragmentierung von **7** entstehen die beiden Produkte **8** und **9**.

Die N^2 -Aryl- N^1,N^1 -dimethylformamidine **9** können als Perchlorate nachgewiesen werden. In manchen Fällen ist die Bildung von Formaniliden **10** zu beobachten.

Bemerkenswert an diesem Reaktionsverlauf ist der überraschend leicht erfolgende Austausch der Dimethylaminogruppen gegen primäre Arylamine, der im Widerspruch zu der bei kationischen Polymethincyaninen beschriebenen „nucleophilen Basenverdrängungs-Reaktion“ steht^{3,4)}.

Auch die ausschließlich am Ende des Moleküls unter Abspaltung eines C₁-Bruchstückes erfolgende Fragmentierung verläuft, wahrscheinlich bedingt durch das Heteroatom und die beiden Substituenten in der Methinkette, anders als die Aminolyse von Polymethincyaninen, bei der eine Kettenverkürzung um 2 C-Atome durch Eliminierung eines Enamins beobachtet wird^{5,6)}.

Bei der Umsetzung von 1 mit *o*-Toluidin gelang es, in geringer Ausbeute (5%) noch das Dihydropyrimidin 12 (Ar¹ = Ar² = 2-CH₃C₆H₄) zu isolieren. Die Bildung von 12 zeigt, daß das Zwischenprodukt 7 neben der vorrangigen Spaltung der Azapentamethinkette auch unter Eliminierung von Dimethylamin zu dem drei Arylaminreste aufweisenden 11 reagieren kann. 11 cyclisiert unter Einbeziehung der Cyangruppe zu 12, dessen Konstitution durch Massen-, ¹H-NMR- und UV-Spektren gesichert ist.



Wie aus Schema 1 und Tab. 4 hervorgeht, erhält man bei der Umsetzung von 1 mit 5 Moläquiv. H₂NAr¹ 3 direkt die zwei gleiche Arylaminreste (Ar¹ = Ar²) aufweisenden Acrylamidine 8 in 50–90proz. Ausbeute. Die für Strukturuntersuchungen besonders interessanten Acrylamidine 8, die verschiedene Arylaminreste (Ar¹ ≠ Ar²) enthalten, sind dagegen über eine zweistufige Reaktion unter Isolierung der Monosubstitutionsprodukte 4 und deren Umsetzung mit 5 zugänglich. Dabei wird, wie die in Tab. 4 ausgewiesenen Produktausbeuten von 8*i* zeigen, die Bildung von 8 durch die Gegenwart von 1 Moläquiv. des Hydrochlorides von 5 begünstigt. Dies weist darauf hin, daß am Austausch der Basen-Endgruppen in 4 Protonierungsgleichgewichte maßgeblich beteiligt sind.

2. Struktur

Die Ähnlichkeit der Elektronenspektren aller Verbindungen 8a–i zeigt, daß die Arylsubstituenten die Lage des Stereoisomerengleichgewichtes zwischen den Formen A, B, C und D nicht signifikant beeinflussen (vgl. Tab. 1). Aus der nur geringfügigen Abhängigkeit der Elektronenspektren vom Lösungsmittel geht weiter hervor, daß bei keiner der Verbindungen 8 beim Übergang von unpolaren zu polaren, H-Brücken bildenden Lösungsmitteln eine Konfigurationsänderung stattfindet, wie es z. B. beim Malondialdehydianil der Fall ist⁷⁾. Dieses mediumunabhängige Vorliegen nur einer bevorzugten Konfiguration folgt auch aus dem Vergleich von Normaltemperatur- und Tief temperatur-Elektronenspektren.

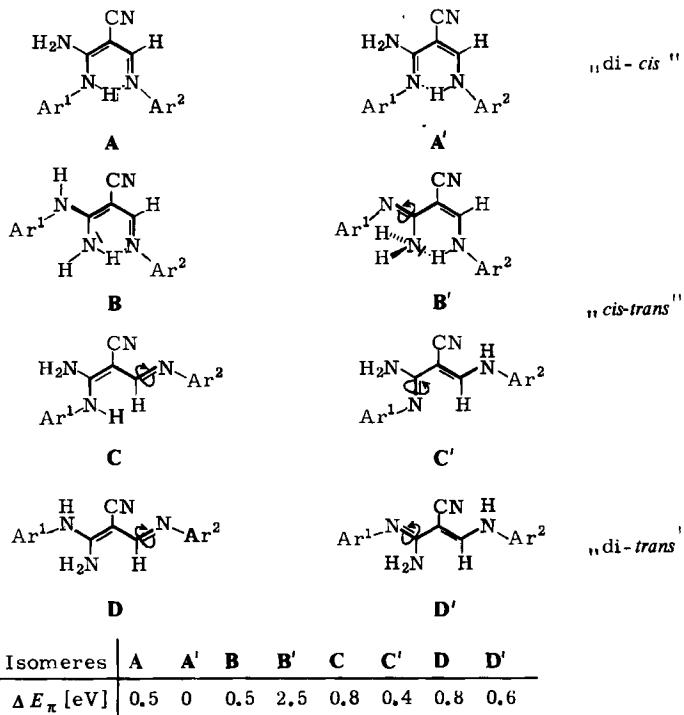
Tab. 1. UV- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen **8** bei Raumtemperatur

Verbindung	$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}]$	$\epsilon [1 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}]$	$\Delta \tilde{\nu}_{1/2} [\text{cm}^{-1}]$	UV ($S_0 \rightarrow S_1$)	Lösungsmittel	$^1\text{H-NMR}$		Lösungsmittel
				$\delta_{\text{NH}} \dots \text{N}$		$\delta_{\text{CH} \dots \text{NH}}$	δ_{NH_2}	
8a	28'800	(22'000)	5600	EtOH	CDCl ₃	13.3 (s, br.)	7.9 (s, br.)	4.8
	28'400	(22'000)	5300	CHCl ₃				
8b	28'800	(23'000)	5300	EtOH	CDCl ₃ [D ₆]Aceton [D ₆]DMSO	13.4 (d) 13.5 (d, br.)	7.9 (d) 8.3 (d)	4.9 5.8
	29'800	(23'500)	4700	CH ₃ CN		13.5 (s, br.)	8.3 (d)	6.4
8c	30'000	(22'500)	4850	EtOH	[D ₆]Aceton [D ₆]DMSO	13.4 (s, br.)	8.2 (d)	5.9
	30'000	(23'000)	4800	CH ₃ CN		13.3 (s, br.)	8.3 (s, br.)	6.1
8d	29'700	(23'000)	5350	EtOH	CDCl ₃	13.1 (s, br.)	7.9 (s)	4.9
	29'700	(23'000)	5350	2-MeTHF	[D ₆]Aceton	13.3 (s, br.)	8.2 (s)	5.8
8e	29'700	(22'000)	5000	CHCl ₃				
	30'000	(22'500)	4950	MCH ₃ ^e				
8f	30'000	(22'500)	5000	CH ₃ CN	CDCl ₃	13.4 (s, br.)	8.2 (s)	5.9
	30'000	(22'000)	5100	CHCl ₃	[D ₆]Aceton			
8g	30'000	(24'000)	4700	CH ₃ CN	[D ₆]Aceton	12.9 (s, br.)	7.9 (s)	5.0
	28'700	(23'000)	4800	EtOH	[D ₆]Aceton	13.1 (s, br.)	8.3 (s)	5.9
8h	28'500	(22'000)	4800	CHCl ₃		13.4 (d, br.)	8.3 (d)	5.9
	28'800	(24'000)	4700	CH ₃ CN				
8i	29'600	(23'500)	4850	CH ₃ CN				
	29'800	(20'000)	5200	EtOH		13.2 (s, br.)	8.2 (d, br.)	5.7
Malondialdehyd-dianil ^{a)}	26'400	(26'000)	4450	MCH ₃ ^e	CDCl ₃			
Malondialdehyd-dianil ^{b)}	27'800	(42'000)	4900	EtOH	[D ₆]Aceton [D ₆]DMSO			

^{a)} di-cis-Konfiguration ($f = 0.54$).^{b)} di-trans-Konfiguration ($f = 0.97$).^{c)} Methylcyclohexan.

Schema 2. Mögliche Stereoisomere und Tautomere der Verbindungen 8^{a)}

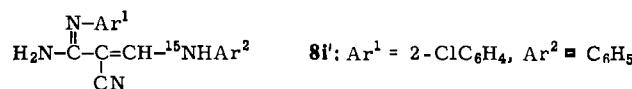
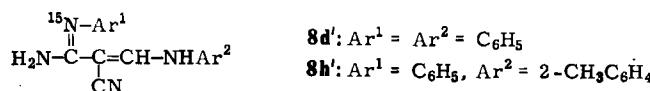
Die Differenz der berechneten π -Elektronenenergien (SCF-CI-Rechnung/PPP-Näherung) der verschiedenen Isomeren ist im unteren Teil des Schemas zusammengestellt. ΔE_{π} ist auf das energieärmste Isomere A' bezogen.



a) Die zusätzlich möglichen E/Z-Isomeren sind durch Pfeile angedeutet.

Die charakteristisch kleine Oszillatorenstärke des ersten Elektronenübergangs ($f \approx 0.5$; vgl. Tab. 1) ist in Übereinstimmung mit dem für die di-cis-Struktur A zu erwartenden Wert. Das gleiche Ergebnis eines – zumindest weit – auf der Seite von A bzw. A' liegenden Stereoisomerengleichgewichtes folgt aus der für eine H-Chelatstruktur typischen chemischen Verschiebung eines N-H-Protons ($\delta_{NH} = 13 - 13.5$ für alle Verbindungen in allen untersuchten Lösungsmitteln; s. Tab. 1). Das arylsubstituenten-abhängige Temperaturverhalten der NH-CH= -Resonanz [Verschwinden der $^3J(NH-CH)$ -Kopplung bei unterschiedlichen Temperaturen] sowie die geringfügige, wenngleich deutliche Temperaturabhängigkeit der NMR-Signallagen zeigt aber, daß bei vielen der Derivate 8 der Prozeß der E/Z-Isomerisierung bezüglich der 1H -NMR-Zeitskala erst unterhalb Raumtemperatur einfriert⁸⁾.

Um die Lage des Tautomerengleichgewichtes $A \rightleftharpoons A'$ und dessen Abhängigkeit von den Substituenten Ar¹, Ar² bestimmen zu können, wurden die ^{15}N -markierten Verbindungen 8d', 8h' und 8i' dargestellt und untersucht (s. Tab. 5).



Der Wert der ${}^1J({}^{15}\text{N}-\text{H})$ -Kopplungskonstanten für eine zeitlich fixierte N – H-Gruppe in vergleichbaren Systemen beträgt 88–92 Hz^{9,10,11}. Abweichungen von diesem Wert müssen bei den mono- ${}^{15}\text{N}$ -substituierten Chelaten A,A' einem schnellen Protonenaustausch zwischen markiertem und nichtmarkiertem Stickstoff, wie er der Umwandlung der Tautomeren $\text{A} \rightleftharpoons \text{A}'$ entspricht, zugeschrieben werden. Die beobachtbare Kopplungskonstante ergibt sich dabei nach (1).

$$\Delta E = J[(p_{\text{A}} \cdot \bar{I}_{\text{N-15,z}} \cdot \bar{I}_{\text{H,z}}) + (p_{\text{A}'} \cdot \bar{I}_{\text{N-14,z}} \cdot \bar{I}_{\text{H,z}})] \quad (1)$$

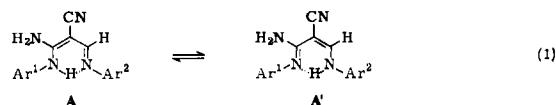
wobei p_{A} , $p_{\text{A}'}$ der gewichtete Anteil von A bzw. A' (mit $p_{\text{A}} + p_{\text{A}'} = 1$) ist.

Mit $\bar{I}_{\text{N-14,z}} = 0$ gilt (2).

$$\Delta E = (J \cdot p_{\text{A}}) \cdot \bar{I}_{\text{N-15,z}} \cdot \bar{I}_{\text{H,z}} \quad (2)$$

Da sich $\bar{I}_{\text{N-14,z}}$ wegen der kernquadrupolmoment-bedingten Kurzlebigkeit der ${}^{14}\text{N}$ -Spinzustände (${}^{14}\text{N}$ -Spineinstellungen) zu Null herausmittelt, entspricht die gemessene Kopplungskonstante dem Produkt $p_{\text{A}} \cdot J$ und erlaubt so eine bequeme Abschätzung der Gleichgewichtslage.

Tab. 2. Werte der Kopplungskonstanten ${}^1J({}^{15}\text{N}-\text{H})$ bzw. ${}^3J(\text{CH}-\text{NH})$ bei $T = 213$ K in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ als Lösungsmittel und daraus abgeschätzte Lage des Gleichgewichtes (1)



Verbindung	${}^1J({}^{15}\text{N}-\text{H})$ in Hz	% A	% A'
8d'	28.2	31	69
8h'	15.6	18	82
8i'	86.0	2	98
	${}^3J(\text{CH}-\text{NH})$ in Hz	% A	% A'
8a	12.3	0	100
8b	10.5	15	85
8c	9.3	25	75
8d = 8d'	8.0	35	65
8e	6.8	45	55
8f	10.0	19	81
8g	12.1	2	98
8h = 8h'	9.6	22	78
8i = 8i'	12.0	2	98

Die experimentell ermittelten ^{15}N -H-Kopplungskonstanten und die daraus erhältliche Lage des Gleichgewichtes $\text{A} \rightleftharpoons \text{A}'$ für die Verbindungen **8d'**, **8h'** und **8i'** sind in Tab. 2 zusammengestellt. Analog der Verwendung der $^1\text{J}(\text{NH}-\text{H})$ -Kopplungskonstanten zur Bestimmung der Lage des Tautomerengleichgewichtes sollte sich auch die Größe der vicinalen Kopplung $^3\text{J}(\text{NH}-\text{CH})$ eignen. Da diese Kopplung bei den meisten Derivaten **8** bei Raumtemperatur aufgrund eines schnellen intermolekularen N-H-Protonenaustausches¹²⁾ nicht auftritt, müssen dazu die Tieftemperatur-NMR-Spektren herangezogen werden. Tab. 2 zeigt, daß die so für die Verbindungen **8d**, **8h** und **8i** ermittelten Gleichgewichtslagen mit den aus den $^1\text{J}(\text{NH}-\text{H})$ bestimmten korrelieren. In Übereinstimmung mit den für die verschiedenen Isomeren berechneten π -Elektronenenergien (s. Schema 2) ist bei allen Derivaten **8** die „Amidinstruktur“ **A'** das bevorzugte Tautomere.

Zur Bestimmung des relativen Einflusses von sterischen und elektronischen Effekten auf den Energieunterschied zwischen **A** und **A'** ist die Untersuchung weiterer Derivate erforderlich.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) bzw. dem Gerät Fus-O-mat (Fa. Heraeus) bestimmt und sind nicht korrigiert. – Zur Dünnenschichtchromatographie wurden Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey & Nagel bzw. F 1500 LS 254 Kieselgel der Fa. Schleicher & Schüll mit den Fließmitteln Chloroform, Chloroform/Methanol (20:1) bzw. Chloroform/Acetonitril (6:4) verwendet. Säulenchromatographische Trennungen erfolgten an neutralem Kieselgel der Fa. Macherey & Nagel bzw. Woelm (Korngröße 0.05 bis 0.2 mm). Bei Mischungen von Elutionsmitteln beziehen sich die Angaben immer auf Volumenverhältnisse. – Elektronenspektren: Spektralphotometer Zeiss PMQ III bzw. Cary 118. – NMR-Spektren: Spektrometer Varian EM-390 (interner Standard: Tetramethylsilan).

3-Arylmino-2-cyan-5-dimethylamino-N,N-dimethyl-4-aza-2,4-pentadien-1-iminium-perchlorate 4 (Tab. 3)

Allgemeine Vorschriften

Methode A: Zur Lösung von 0.01 mol **1** in 20 ml absol. Acetonitril werden bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß und Röhren 0.02 mol Arylamin Ar^1NH_2 getropft. Man röhrt 1 h bei Raumtemp. nach, filtriert vom ausgefallenen Anilin-hydrochlorid ab und engt das Filtrat schonend im Rotationsverdampfer ein.

Methode B: 0.01 mol **1** wird in 15 ml absol. Chloroform vorgelegt und 0.02 mol Arylamin Ar^1NH_2 bei Raumtemp. zugetropft. Man erhitzt 1 h zum Sieden und isoliert den entstandenen Niederschlag.

Methode C: Wie A; das Anilin wird jedoch in 10 ml Chloroform gelöst zugegeben. Reaktionszeit 3 h unter Rückfluß.

N²-Aryl-3-arylmino-2-cyanacrylamidine 8 (Tab. 4)

Allgemeine Vorschriften

Methode A: Unter Röhren tropft man bei Raumtemp. 0.05 mol Arylamin Ar^1NH_2 zu einer Suspension von 0.01 mol **1** in 15 ml Chloroform (je nach eingesetztem Arylamin leichte Temperaturhöhung). Man erhitzt 1 h unter Rückfluß und läßt über Nacht stehen. Nach Abtrennen des ausgefallenen Arylamin-hydrochlorids wird das Filtrat eingedampft und der Rückstand in geeigneter Weise gereinigt.

Tab. 3. 3-Arylamino-2-cyan-5-dimethylamino-N,N-dimethyl-4-aza-2,4-pentadien-1-iminium-perchlorate 4 aus 1 und Arylaminen

4	Arylamin-	Methode	Ausgangsprodukte (Molverhältnis)	Reinausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse
						C H Cl,F N	
a	Anilino-	A	I, Anilin (1:2)	90	73 – 76 ^{a)}	[C ₁₅ H ₂₀ N ₅]ClO ₄ (369,8)	Ber. 48.72 5.45 9.59 18.94 Gef. 48.12 5.57 11.54 17.92
b	2-Chloranilino-	A	I, 2-Chloranilin (1:2)	90	120 – 122 ^{b)}	[C ₁₅ H ₁₉ ClN ₅]ClO ₄ (404,3)	Ber. 44.56 4.74 17.54 17.32 Gef. 44.47 4.70 18.33 16.98
c	3-(Trifluormethyl)anilino-	B	I, 3-(Trifluormethyl)- anilin (1:2)	71	151 – 152 ^{c)}	[C ₁₆ H ₁₉ F ₃ N ₅]ClO ₄ (437,8)	Ber. 43.90 4.37 16.00 Gef. 43.76 4.61 16.14
d	<i>o</i> -Toluidino-	A	I, <i>o</i> -Toluidin (1:2)	82	55 – 65 ^{d)}	[C ₁₆ H ₂₂ N ₅]ClO ₄ (383,8)	Ber. 50.07 5.77 9.24 18.25 Gef. 50.28 6.00 9.03 16.96
e	2-Nitroanilino-	C	I, 2-Nitroanilin (1:2)	36	153 – 154 ^{e)}	[C ₁₅ H ₁₉ N ₆]ClO ₄ (414,8)	Ber. 43.43 4.61 8.54 20.26 Gef. 43.81 4.53 9.03 20.42

Reinigungsmethoden für 4

^{a)} Der zäfflüssige Rückstand kristallisiert beim längeren Stehenlassen i. Hochvak.^{b)} Der Rückstand wird durch Verführen mit Ether und Isopropylalkohol zur Kristallisation gebracht.^{c)} Umkristallisation aus Ethanol.^{d)} Säulenchromatographie des Rohproduktes an neutralem Kieselgel 0.02 – 0.5 mm mit dem Elutionsmittel Chloroform/Acetonitril (6:4) ergibt ein zähes Öl, das beim Trocknen i. Hochvak. erstarrt. Das Produkt wird durch Verreiben mit Ether und Petrolether zur Kristallisation gebracht.^{e)} Der Rückstand wird mit 7 ml Wasser verhürt und mit 40 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der Chloroformphase wird das Kristallat aus einem Gemisch von 30 ml Isopropylalkohol und 50 ml Ethanol und anschließend nochmals aus Ethanol umkristallisiert.Tab. 4. N²-Aryl-3-arylamino-2-cyanacrylamidine 8 – i aus 1 bzw. 4

8	-acrylamin	Methode	Ausgangsprodukte (Molverhältnis)	Reinausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse
						C H Cl,F N	
a	3-(<i>o</i> -Anisidino)-2-cyan- N ² -(2-methoxyphenyl)-	A	I, <i>o</i> -Anisidin (1:5) I, <i>o</i> -Anisidin (1:2)	55 12	183 – 184 ^{a,b,c)}	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ (322,4; MS 322)	Ber. 67.06 5.63 17.38 Gef. 67.05 5.66 17.29
b	3-(2-Chloranilino)-N ² - (2-chlorophenyl)-2-cyan-	A	I, 2-Chloranilin (1:5)	55	170 – 171 ^{b,c)}	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ (331,2)	Ber. 58.03 3.65 16.92 Gef. 58.10 3.80 16.49
c	2-Cyan-3-(<i>o</i> -toluidino)- N ² -(<i>o</i> -tolyl)-	A B	I, <i>o</i> -Toluidin (1:5) <i>o</i> -Toluidin (1:5)	53 50	153 – 154 ^{e)}	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ (290,4)	Ber. 74.45 6.25 19.29 Gef. 74.68 6.55 19.25

Tab. 4 (Fortsetzung)

	8 -acrylamidin	Methode	Ausgangsprodukte (Molverhältnis)	Reinausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	C H Cl F N
d	3-Anilino-2-cyan- <i>N</i> ² -phenyl-	A	1, Anilin (1:5)	56	172–173 ^{a)}	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ (262.3; MS 262)	Ber. 73.27 5.38 Gef. 73.21 5.23
e	2-Cyan-3-(2,3-dimethyl- anilino)- <i>N</i> ² - (2,3-dimethylphenyl)-	A	1, 2,2-Dimethylanilin (1:5)	49	163–164 ^{a)}	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ (318.4; MS 318)	Ber. 75.45 6.96 Gef. 74.93 6.88
f	2-Cyan-3-[3-(trifluoromethyl)- methylanilino]- <i>N</i> ² - [3-(trifluoromethyl)phenyl]-	C	4e, 3-(Trifluormethyl)- anilin (1:3)	90	115–117 ^{e)}	C ₁₈ H ₁₂ F ₆ N ₄ (398.3)	Ber. 54.27 3.06 28.61 14.06 Gef. 54.12 2.26 29.51 14.11
g	3-(<i>o</i> -Anisidino)-2-cyan- <i>N</i> ² - [3-(trifluoromethyl)phenyl]-	D	4e, <i>o</i> -Anisidin (1:7)	44	166–167 ^{a,b)}	C ₁₈ H ₁₅ F ₅ N ₄ O (360.3)	Ber. 60.00 4.20 Gef. 59.68 4.08
h	2-Cyan- <i>N</i> ² -phenyl- -3-(<i>o</i> -toluidino)-	E	4a, <i>o</i> -Toluidin (1:3)	<10	121–122 ^{f,g)}	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ (276.3)	Ber. 73.89 5.84 Gef. 73.68 5.88
		F	4a, <i>o</i> -Toluidin, <i>σ</i> -Toluidin · HCl (1:2:1)	16			20.27 20.23
i	3-Anilino- <i>N</i> ² -(2-chlor- phenyl)-2-cyan- -phenyl)- <i>N</i> ²	G	4b, Anilin (1:3)	45	164–165 ^{h)}	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ (296.8)	Ber. 64.75 4.42 11.95 18.88 Gef. 64.71 4.51 11.73 18.75
		H	4b, Anilin · HCl (1:3:1)	87			

Reinigungsmethoden für 8^{a)} Umkristallisation aus Ethanol (ggf. unter Verwendung von Aktivkohle bzw. Tonsil).^{b)} Säulenchromatographie; Elutionsmittel Chloroform.^{c)} Heißextraktion des Rohproduktes mit Ethanol.^{d)} Auströhren mit Ethanol, Wasser und Isopropanolkohol.^{e)} Säulenchromatographie; Elutionsmittel: Chloroform/Cyclohexan/Acetonitril (5:4:1).^{f)} Säulenchromatographie; Elutionsmittel zuerst Chloroform/Acetonitril (6:4), dann Chloroform/Methanol (20:1).^{g)} Säulenchromatographie; Elutionsmittel zuerst Chloroform/Acetonitril (6:4), dann Chloroform/Methanol (100:1). Umkristallisation aus Cyclohexan.^{h)} Umkristallisation aus Methanol.Entsprechende Formanilide **10** wurden bei der Synthese von **8b** bzw. **8c** nach dem Verfahren **A** oder **B** isoliert.2-Chlorformanilid (**10**, Ar² = 2-CH₃C₆H₄), Schmp. 78 °C (Lit.¹³⁾ 77 °C).2-Methylformanilid (**10**, Ar² = 2-CH₃C₆H₄), Schmp. 59 °C (Lit.¹⁴⁾ 57–59 °C).

Methode B: 0.05 mol Arylamin Ar^1NH_2 werden bei Raumtemp. in die Suspension von 0.01 mol **1** in 10 ml Wasser eingetropft. Man röhrt 1 h bei 60°C, lässt über Nacht stehen, extrahiert das Reaktionsgemisch mit 3 × 10 ml Chloroform und entfernt das organische Lösungsmittel im Rotationsverdampfer.

Methode C: Eine Mischung von 0.01 mol **4** und 0.03 mol Arylamin Ar^2NH_2 in 85 ml Chloroform wird 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2 N HCl bis zur sauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Das aus der salzauren Phase nach Alkalisieren mit 6 N NaOH und Extraktion mit Chloroform gewonnene Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt.

Methode D: Wie C, jedoch 0.07 mol Arylamin Ar^2NH_2 in 30 ml Chloroform, 7 h Rückfluß. Das Rohprodukt wird nach Ansäuern mit 2 N HCl und Extraktion mit Chloroform aus der organischen Phase isoliert.

Methode E: Wie C, jedoch Reaktionsdauer 35 h.

Methode F: Zur Mischung von 0.01 mol **4** und 0.01 mol Arylamin-hydrochlorid $\text{Ar}^2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ in 20 ml Chloroform tropft man 0.02 mol Arylamin Ar^2NH_2 und erhitzt anschließend 6 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird mit 2 N HCl angeseuert und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt.

Methode G: Die Lösung von 0.01 mol **4** in 25 ml absol. Acetonitril wird mit 0.03 mol frisch destilliertem Arylamin Ar^2NH_2 versetzt und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird vom gebildeten Niederschlag abgesaugt, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der flüssige Rückstand durch Zusatz von etwas Isopropylalkohol zur Kristallisation gebracht.

Methode H: Zur Lösung von 0.01 mol **4** in 25 ml absol. Acetonitril gibt man 0.03 mol Arylamin Ar^2NH_2 und 0.01 mol Arylamin-hydrochlorid $\text{Ar}^2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ und erhitzt 7 h zum Sieden. Beim Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. fällt das Reaktionsprodukt aus.

Die als zweites Produkt der Fragmentierungsreaktion zu erwartenden Formamidine **9** sind chromatographisch von **8** leicht zu unterscheiden und wurden in zwei Fällen (**4a** + Anilin und **4c** + o-Anisidin) isoliert und durch Elementaranalyse bzw. NMR-Spektrum charakterisiert.

N¹,N¹-Dimethyl-N²-phenylformamidinium-perchlorat (**9**, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$): Schmp. 148–150°C.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.24 (s, 3 H); 3.37 (s, 3 H); 7.2–7.67 (m, 5 H); 8.77 (s, leicht verbreitert, 1 H); 10.97 (s, breit, 1 H).

[C₉H₁₃N₂]ClO₄ (248.6) Ber. C 43.47 H 5.26 Cl 14.25 N 11.26

Gef. C 43.82 H 5.33 Cl 14.42 N 11.15

N²-(2-Methoxyphenyl)-N¹,N¹-dimethylformamidinium-perchlorat (**9**, $\text{Ar}^2 = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$): Schmp. 162–163°C.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.16 (s, 3 H); 3.26 (s, 3 H); 3.83 (s, 3 H); 6.8–7.5 (m, 4 H); 8.39 (s, leicht verbreitert, 1 H).

[C₁₀H₁₅N₂O]ClO₄ (278.7) Ber. C 43.10 H 5.43 Cl 12.73 N 10.05

Gef. C 43.14 H 5.31 Cl 12.61 N 10.29

6-Amino-1-(o-tolyl)-4-(o-tolylimino)-5-(o-tolyliminomethyl)-1,4-dihydropyrimidin (**12**, $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$): Die Substanz entsteht in geringer Menge (5%) als Nebenprodukt bei der Synthese von **8c** und kann säulenchromatographisch aus den bei der Reinigung von **8c** anfallenden Ethanolfiltraten isoliert werden (Elutionsmittel: Chloroform). Schmp. 192–193°C.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.43 (s, 6 H); 1.52 (s, 3 H); 2.53 (s, 1 H); 6.25–6.92 (m, 12 H); 7.25 (s, 1 H); 10 (s, 1 H); 11.63 (verbreitertes s, 2 H).

C₂₆H₂₅N₅ (407.5) Ber. C 76.63 H 6.18 N 17.19

Gef. C 76.68 H 6.76 N 16.94 Molmasse 407 (massenspektrometr.)

¹⁵N-Markierte Verbindungen

3-(/¹⁵N-Anilino)-2-cyan-5-dimethylamino-N,N-dimethyl-4-aza-2,4-pentadien-1-iminium-perchlorat (4a): Zu einer Lösung von 833 mg (2.6 mmol) **1** in 10 ml absol. Acetonitril tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß langsam bei 15°C 500 mg (5.3 mmol) [¹⁵N]Anilin (Hersteller: Merck, Sharpe & Dohme) in 2 ml absol. Acetonitril. Man röhrt ca. 0.5 h bei dieser Temp., filtriert dann vom Anilin-hydrochlorid ab und entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird bei 5°C an neutralem Kieselgel mit dem Elutionsmittel Chloroform/Acetonitril (6:4) säulen-chromatographiert und liefert ein chromatographisch einheitliches, zähes Öl, welches bei längerem Halten i. Hochvak. erstarrt. Ausb. 870 mg (88%), Schmp. 58 – 60°C.

N²-/¹⁴N bzw. ¹⁵N-Aryl-3-/¹⁴N bzw. ¹⁵N-arylamino-2-cyanacrylamidine (8')

Allgemeine Vorschrift: Analog dem vorstehend beschriebenen Verfahren wird **1** mit dem Arylamin Ar¹NH₂ zu **4** bzw. **4'** umgesetzt. Diese reagieren mit der dreifach molaren Menge Arylamin Ar²NH₂ in 10 ml absol. Chloroform nach 20 stdg. Erhitzen unter Rückfluß zu **8'**. Die Aufarbeitung erfolgt durch Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer und chromatographische Reinigung des Rückstandes (s. Tab. 5).

Tab. 5. ¹⁵N-Markierte N²-Aryl-3-arylamino-2-cyanacrylamidine **8'** aus **1** und Arylaminen Ar¹NH₂ und Ar²NH₂

8	NAr ¹ H ₂ N-C(=CN)=CH-NHAr ²	Ar ¹ NH ₂	Ar ² NH ₂	Reinausb. [%] ^{a)}
d'		[¹⁵ N]Anilin	Anilin	30
h'		[¹⁵ N]Anilin	<i>o</i> -Toluidin	11
i'		2-Chloranilin	[¹⁵ N]Anilin	42

^{a)} Reinigung durch Säulenchromatographie bzw. präparative Schichtchromatographie an neutralem Kieselgel, Elutionsmittel Chloroform/Methanol (10:1 bzw. 20:1) (v/v); Umkristallisation aus Isopropylalkohol.

Literatur

- ¹⁾ Byk Gulden Lomberg Chem. Fabrik GmbH (Erf. K. Klemm, E. Langenscheid und G. Ludwig), DE-OS 2440776, DE-OS 2344757 und DE-OS 2344738 (5. Sept. 1973, 11. April 1974 und 4. April 1974) [Chem. Abstr. **82**, 170126f (1975), **81**, 13552d, 3393p (1974)].
- ²⁾ Ch. Jutz und W. Müller, Angew. Chem. **78**, 1059 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 1042 (1966).
- ³⁾ Ch. Jutz und H. Amschler, Chem. Ber. **97**, 3331 (1964).
- ⁴⁾ B. Grimm und S. Dähne, J. Prakt. Chem. **317**, 161 (1975).
- ⁵⁾ P. Wild und F. Kröhnke, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 849.
- ⁶⁾ A. E. Nikolajewski, S. Dähne, B. Hirsch und E.-A. Jauer, Angew. Chem. **78**, 1063 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 1044 (1966).
- ⁷⁾ E. Daltrozzo und K. Feldmann, Z. Naturforsch., Teil B **22**, 722 (1967); E. Daltrozzo und K. Feldmann, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **72**, 1140 (1968).
- ⁸⁾ Die für die Derivate **8c**, **8d** und **8i** in [D₆]Aceton als Lösungsmittel bei T ≤ 200 K gefundene 1:1-Aufspaltung der Resonanz der NH₂-Protonen ist eine Folge des partiellen Doppelbindungscharakters der C–NH₂-Bindung und der dementsprechend bei diesen Temperaturen „eingefrorenen“ Rotation der Aminogruppe.

- ⁹⁾ G. Binsch, J. B. Lambert, B. W. Roberts und J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. **86**, 5564 (1964).
¹⁰⁾ L. Mester, A. Stephen und J. Parella, Tetrahedron Lett. **1968**, 4119.
¹¹⁾ P. B. Fischer, B. L. Kaul und H. Zollinger, Helv. Chim. Acta **51**, 1449 (1968).
¹²⁾ Dieser intermolekulare Protonenaustausch findet bei den Formen **B**–**D** statt. Das Nichtauftreten der Kopplung ist damit an die Geschwindigkeit der *E/Z*-Isomerisierungsprozesse gebunden. (Sind diese Prozesse bezüglich der NMR-Zeitskala schnell, so verschwindet die Kopplung; sind sie langsam, so tritt diese auf.)
¹³⁾ F. D. Chattaway et al., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 2396 (1900).
¹⁴⁾ H. R. Hirst et al., J. Chem. Soc. **67**, 830 (1895).

[161/78]