

UMSETZUNGEN N-SUBSTITUIERTER BENZAMIDINE MIT HETEROKUMULENEN—II DIE REAKTIONEN VON N,N'-DIMETHYLBENZAMIDIN MIT ISOCYANATEN UND SENFÖLEN

G. SCHWENKER und R. KOLB

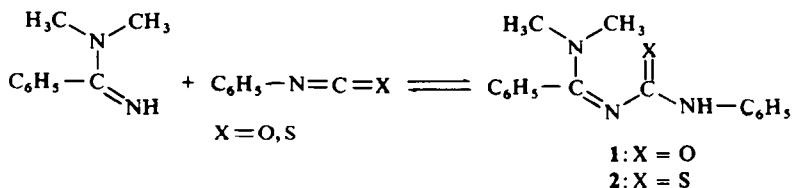
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität (TH) Karlsruhe

(Received in Germany 25 July 1969; Received in the UK for publication 18 August 1969)

Zusammenfassung—N,N'-Dimethylbenzamidin 3 reagiert mit Phenyl- bzw. Methylisocyanat unter Bildung der 1:1-Addukte 4 bzw. 5, denen die ringoffenen Strukturen von N,N'-Dimethyl-N-(N''-phenyl-(bzw. methyl)-carbamoyl)-benzamidin zukommen. Die Umsetzung von 3 mit Methylsenföl führt zum Schwefelanalogen 6, während mit Phenylsenföl in einer Austauschreaktion unter Abspaltung von Methylsenföl direkt N-Methyl-N'-phenylbenzamidin 7 erhalten wird. Die Thermolyse der Addukte sowie des Gemisches von 3 und Phenylsenföl führt ausser zu 7 zum N-Methylbenzamid 8 bzw. -thiobenzamid 9, woraus geschlossen wird, dass auch in diesen Fällen cyclische Zwischenstufen, vermutlich viergliedrige Ringe, im Gleichgewicht vorliegen, deren Ringöffnung über dipolare Formen unter Abspaltung von Isocyanaten, Senfölen bzw. Carbodiimiden zu den nachgewiesenen Produkten führt.

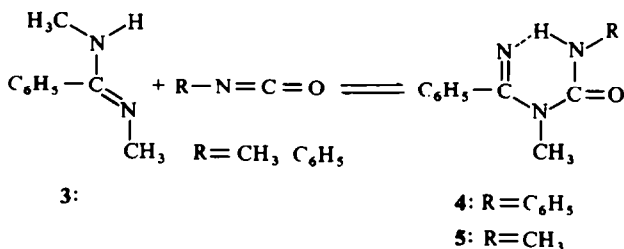
Abstract—N,N'-Dimethylbenzamidines 3 reacts with phenyl- and methylisocyanate, to give the 1:1-adducts 4 and 5, resp., which are assigned the ring opened structures of N,N'-dimethyl-N-(N''-phenyl-(methyl, resp.)-carbamoyl)-benzamidines. The reaction of 3 with methylisothiocyanate produces the analogous sulphur compound 6, while phenylisothiocyanate affords directly in an exchange reaction 7 and methylisothiocyanate. Thermolysis of the adducts and of the mixture of 3 and phenylisothiocyanate gives beside 7 the amide and thioamide 8 and 9, resp. This fact is also explained by cyclic intermediates, probably 4-membered rings, participating in the equilibria. Ring opening leads from these over dipolar forms to the recovered products, while isocyanates, isothiocyanates or carbodiimides are cleft.

N,N-DIMETHYLBENZAMIDIN setzt sich mit Phenylisocyanat oder Phenylsenföl zu 1:1-Addukten um, denen die Struktur von Carbamoyl- (1) bzw. Thiocarbamoylbenzamidinen (2) zukommt.¹



Durch Umsetzen von N,N'-Dimethylbenzamidin 3 mit Phenylisocyanat erhielten wir in fast quantitativer Ausbeute ein 1:1-Addukt, dem wir auf Grund der Lage seiner Amid I-Bande (1680 cm^{-1} , CCl_4) und des Auftretens einer Amid II-Bande im IR-Spektrum die ringoffene Struktur 4 zuschreiben. Dem IR-Spektrum ist weiterhin zu entnehmen, dass eine aussergewöhnlich stabile intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung vorhanden sein muss, da die N-H-Valenzschwingungsbande auch in Lösung sehr stark verbreitert und bis in den Bereich um 3000 cm^{-1} verschoben

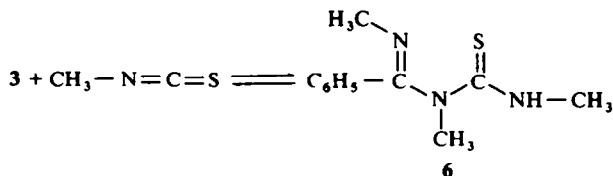
ist, sodass ihr Nachweis erst durch ihr Verschwinden und das Auftreten der entsprechenden N-D-Bande (2210 cm^{-1}) nach dem Deuterieren gesichert werden konnte. Amid I- und II-Bande (1555 cm^{-1}) erscheinen relativ kurzweilig und werden durch Deuterieren nach 1670 bzw. 1400 cm^{-1} bathochrom verschoben. Der Wert der Amid I-Frequenz liegt zwischen dem von Aralkylcyanuraten und ringoffenen asymmetrisch substituierten Harnstoffen und damit zu hoch, als dass die Carbonylgruppe Acceptor der Wasserstoffbrücke sein könnte.



Entsprechend wurde bei der Umsetzung von 3 mit Methylisocyanat ein Addukt 5 erhalten, dessen Struktur durch unabhängige Synthese aus N-Methylbenzimidchlorid und N,N'-Dimethylharnstoff gesichert ist. Hill und Rabinowitz² hatten bereits früher für die Umsetzungsprodukte anderer N,N'-disubstituierter Amidine mit Phenylisocyanat die Bildung offenkettiger Harnstoffe dieses Typs angenommen.

Bei der Reaktion von 3 mit Methylsenföl in Äther erhielten wir ein analoges 1:1-Addukt 6, dessen Struktur als ringoffener Thioharnstoff auf Grund der Übereinstimmung der C=N-Absorptionsfrequenz (1632 cm^{-1}) mit der von 4 und 5 angenommen wird. Auffallenderweise zeigt das IR-Spektrum von 6 keinerlei Hinweise auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, die N-H-Valenzschwingungsbande liegt bei 3406 cm^{-1} (HCCl₃).

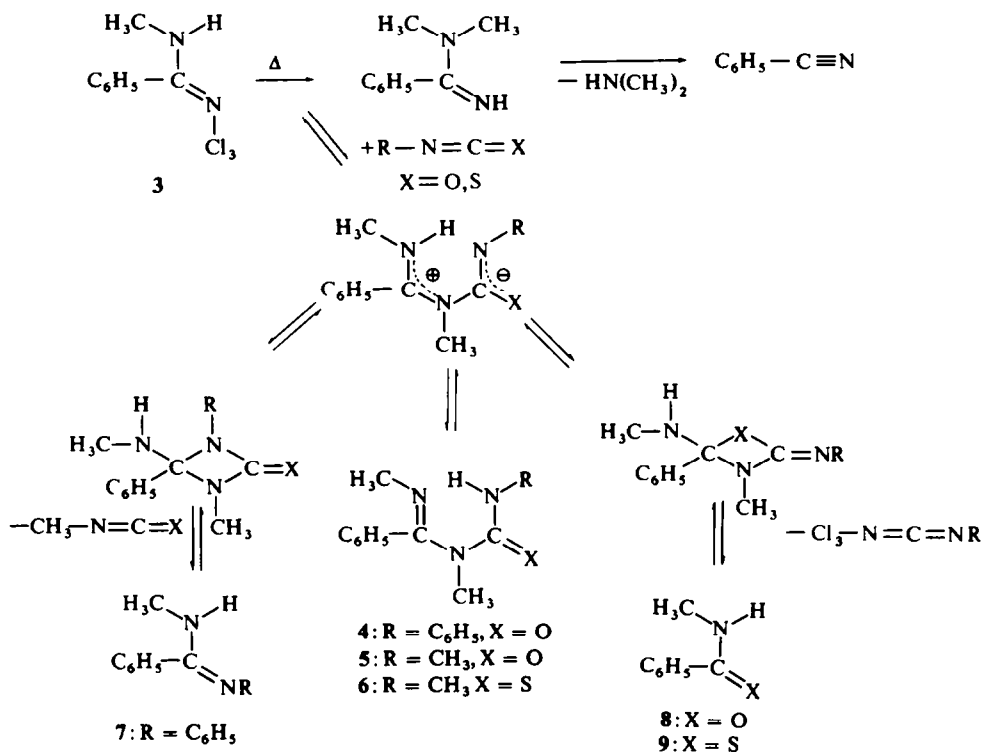
Dies steht zunächst in Widerspruch zu unseren Erwartungen, nach denen ein Thioamid-N-H wegen der stärkeren Beteiligung der dipolaren Grenzstruktur am Resonanzhybrid gegenüber einem Amid-N-H bei vergleichbaren sterischen Verhältnissen die bessere Donorgruppierung sein sollte.³



Die Umsetzung von 3 mit Phenylsenföl bei Raumtemp. ergab in einer Austauschreaktion N-Methyl-N'-phenylbenzamidin 7 und als Folgeprodukt des entstandenen Methylsenföls wiederum 6. Da andererseits bei der Thermolyse eines Gemisches von 3 und Phenylsenföl N-Methylthiobenzamid 9 entstand, muss auch hier angenommen werden, dass die ringoffenen Formen mit cyclischen Zwischenstufen im Gleichgewicht stehen, die in Austauschreaktionen zu N,N'-disubstituierten Amidinen und zum Thioamid führen.

Analoges gilt für 4, das bei der Thermolyse zunächst 7 als Hauptprodukt lieferte, nur dass hier die Bildung des Amids 8 in nennenswerter Weise erst bei Temperaturen auftritt, bei denen Umlagerung⁴ des am Gleichgewicht teilnehmenden Amidins 3 und Spaltung zu Benzonitril zur Hauptreaktion wird.

Die Annahme von viergliedrigen Ringen stellt hier zwar die einfachste und daher wahrscheinlichste, nicht aber die theoretisch einzig denkbare Möglichkeit dar.⁵



In protonenhaltigen Lösungsmitteln wie Wasser oder Methanol zerfallen die Addukte 4–6 beim Erwärmen in ihre Komponenten 3 und die jeweiligen Isocyanate bzw. Senföle, die mit dem Lösungsmittel in erwarteter Weise weiterreagieren. Auch die Hydrochloride der Addukte zerfallen beim Erwärmen in Heterokumulene und Amidinhydrochlorid.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die IR-Spektren wurden mit Perkin-Elmer, Modell 21 und 137 G aufgenommen, die Schmp. wurden auf einem Koflerblock bestimmt. Die GC-Trennungen erfolgten mit Perkin-Elmer F7, 1m-Stahlsäule, 3 mm iØ, 2% GE XE 60/Chromosorb G-AW/DMCS, 80–100 mesh.

N,N'-Dimethyl-N-(N''-phenylcarbamoyl)benzamidin 4

Verbindung 3 (1.48 g; 10 mMol) wurde in 20 ml abs. Äther gelöst und unter Rühren und Kühlen 1.19 g (10 mMol) Phenylisocyanat zugetropft. Nach Stehen über Nacht schieden sich 2.62 g (= 98% d.Th.) weisser

Prismen ab. Schmp. 118° (Zers.) $C_{16}H_{17}N_3O$ (267.1), IR: ~ 3000 m sehr breit (N—H), 1680 s (Amid I), 1555 s (Amid II), 1632 s (C=N). Nach Deuterieren: ~ 2210 m, breit (N—D), 1670 s (Amid I), 1400 s (Amid II), 1632 s (C=N).

N,N'-Dimethyl-N-(N''-methylcarbamoyl)-benzamidin 5

Aus 1.48 g (10 mMol) 3 und 0.57 g (10 mMol) Methylisocyanat analog 4. Ausbeute 1.44 g = 70% d. Th. Weiße Prismen, Schmp. 84°. $C_{11}H_{15}N_3O$ (205.0). IR: ~ 3100 m (N—H), 1670 s (Amid I), 1550 s (Amid II), 1635 s (C=N). Nach Deuterieren: ~ 2260 m (N—D), 1665 s (Amid I), 1460 s (Amid II), 1635 s (C=N).

Hydrochlorid

(a) 1.54 g (10 mMol) N-Methylbenzimidchlorid wurden in 5 ml abs. Aceton gelöst und 0.88 g (10 mMol) N,N'-Dimethylharnstoff zugegeben. Nach 24 Std. haben sich 1.95 g (=80% d. Th.) weisser Kristalle abgeschieden.

(b) Durch die Lösung von 0.615 g (3 mMol) 5 in 2 ml abs. Aceton wurde trockenes HCl-Gas geleitet. Es fiel sofort ein weisser kristalliner Niederschlag. Ausbeute 0.705 g = 97% d. Th.

Die nach (a) und (b) gewonnenen Subst. sind identisch. Bei 130° erfolgt Zersetzung zu Methylisocyanat und N,N'-Dimethylbenzamidinhydrochlorid, Schmp. 254°. IR: 2450 w (N⁺—H), 1730 s (Amid I), 1633 s (C=N).

N,N'-Dimethyl-N-(N''-methylthiocarbamoyl)-benzamidin 6

Verbindung 3 (7.41 g; 50 mMol) wurde in 20 ml abs. Äther gelöst und mit 3.66 g (50 mMol) Methylsenföl versetzt. Es schieden sich weisse, hexagonale Plättchen ab. Ausbeute 9.2 g = 83% d. Th. Schmp. 93° (Äther). IR: 3406 m (N—H), 1632 s (C=N).

Thermolyse

(a) 67 mg (0.25 mMol) 4 wurden in zugeschmolzenen Röhrchen auf die angegebenen Temperaturen erhitzt und nach der jeweils angegebenen Zeit das Reaktionsgemisch in 270 mg CCl_4 gelöst. Das Gemisch wurde gas- und dünnschichtchromatographisch (Kieselgel GF₂₅₄, Äther) mit authentischen Proben der betr. Substanzen verglichen.

GC: Säulentemp. 170°, Injektionsblock 290°, FID

Retentionszeiten	min
Phenylisocyanat	0.26
Benzonitril	0.37
N,N'-Dimethylbenzamidin 3	0.85
N-Methyl-N'-phenylbenzamidin 7	7.8
N-Methylbenzamid 8	2.9

Pyrolysezeit (Std.)	Temp. (°C)	Hauptprodukt > 80%	Peakflächenverhältnis 7: Benzonitril
4 (in Lsg.)	100	7	~ 20
24	200	7	~ 8
3	320	Benzonitril + $\sim 4\%$ 8	kein 7

(b) 70 mg eines äquimolaren Gemischs von 3 und Phenylsenföl wurden wie unter (a) beschrieben behandelt.

GC: Injektionsblock 290°, FID

Säulentemp. (°)	Retentionszeiten	min.
100	Methylsenföl	0.5
100	Phenylsenföl	3.7
170	N,N'-Dimethylbenzamidin 3	0.85
170	N-Methyl-N'-phenylbenzamidin 7	7.8
170	N-Methylthiobenzamid 9	10.8

Das nach 10 Stdn. bei 20° vorliegende Reaktionsgemisch enthält als Hauptprodukt 7, daneben Methylsenföl und 3 (Durch Spaltung aus 6 am Einspritzblock entstanden), sowie Phenylsenföl.

Pyrolysezeit (Stdn.)	Temp. (°C)	Peakflächenverhältnis 7:9
4	200	1,2
12	300	kein 7, Hauptprodukt ist 9

LITERATUR

- ¹ G. Schwenker und R. Kolb, *Tetrahedron* **25**, 5437 (1969).
- ² A. J. Hill und J. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **48**, 732 (1926).
- ³ G. Schwenker und H. Rosswag, *Tetrahedron Letters*, 4237 (1967).
- ⁴ A. W. Chapman, *J. chem. Soc.* 2133 (1929), 2458 (1930).
- ⁵ R. Richter, *Chem. Ber.* **102**, 941 (1969).