

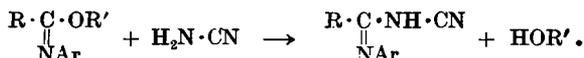
## 150. Joachim Goerdeler und Doris Loevenich: Über *N*-Halogenamidine, II. Mittel.\*): Der Austausch des Halogens gegen die Cyan-Gruppe

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 8. April 1953)

An Stickstoff gebundenes Halogen des Benzamidins, Phenacetamidins und einiger Derivate wurde in bestimmten Medien gegen den Cyan-Rest ausgetauscht. Mit Hilfe dieser Reaktion konnte die Stellung des Halogens im bromierten *N*-Methyl-benzamidin wahrscheinlich gemacht werden.

*N*-Cyan-Derivate des Form- und Acetamidins wurden von W. J. Comstock und H. L. Wheeler<sup>1)</sup> sowie G. Pellizzari<sup>2)</sup> aus den entsprechenden Imino-äthern mit Cyanamid dargestellt:



Wir fanden, daß man *N*-Cyan-amidine insbesondere der Benzamidin-Reihe auch auf dem Wege eines Austausches von Halogen gegen CN erhalten kann:



Eine entsprechende doppelte Umsetzung ist bei *N*-Halogen-Derivaten sekundärer Amine von A. Berg<sup>3)</sup> beschrieben worden. Im Unterschied hierzu reagieren nach den Untersuchungen von E. Slosson<sup>4)</sup> Acyl-halogen-anilide und *N*-Chlor-benziminoäther unter den Bergschen Bedingungen – Umsetzung der Halogen-Verbindung mit Alkalicyanid in Alkohol – in anderer Weise: es tritt jeweils nur Wasserstoff an die Stelle des Halogens.

Auch bei unseren Versuchen wurde in alkoholischer Lösung nur eine Reduktion des Halogen-amidins beobachtet. Im gewünschten Sinne verläuft die Reaktion dagegen in indifferenten Lösungsmitteln, z. B. beim Erhitzen des Amidin-Derivates in Benzol u. ä. mit einem Überschuß von feuchtem Alkali- oder (besser) Silbercyanid. Im letzteren Fall ist die Umsetzung in wenigen Minuten beendet. Auch im Gemisch der festen Substanzen tritt beim Anfeuchten mit Wasser der Halogen-Cyan-Austausch teilweise ein.

Es besteht bei dieser Reaktion anscheinend ein Zusammenhang zwischen der Stabilität der *N*-Halogen-amidine und der Ausbeute. Daher bildet Benzamidin, das sehr beständige Halogen-Verbindungen liefert, vermutlich einen Optimalfall; beim Phenacetamidin war die Ausbeute gering.

Zum Vergleich setzten wir Benzamidin mit Bromcyan um und erhielten die gleiche Verbindung wie aus *N*-Brom-benzamidin und Cyanid, jedoch in geringerer Ausbeute. Mit Phenacetamidin reagierte Bromcyan nicht in gleicher Weise; auch Pellizzari<sup>2)</sup> gelang mit diesem Stoff nicht die Einführung der Cyangruppe in das *N*-Phenyl-acetamidin.

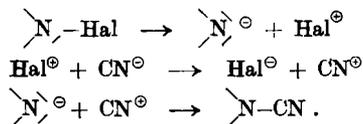
\*) I. Mittel.: Chem. Ber. 86, 400 [1953].

<sup>1)</sup> Amer. Chem. J. 13, 520 [1891].      <sup>2)</sup> Gazz. chim. ital. 41 II, 98 [1911].

<sup>3)</sup> C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 116, 327, 887 [1893]; Ann. Chimie [7] 8, 350 [1894].

<sup>4)</sup> Amer. Chem. J. 29, 289 [1903].

Die hier beschriebene Austauschreaktion ist in ihrem Wesen sicher nicht mit dem formal gleichartigen Austausch des Halogens in den Alkylhalogeniden gleichzusetzen; darauf deuten die bekannten Hydrolyse-Erscheinungen der *N*-Halogen-Verbindungen hin. Unter dieser Annahme läßt sich der Reaktionsablauf in folgende kryptoionische Teilschritte zerlegen:



Charakteristisch ist hierbei die Umladung in der zweiten Stufe. Gegen einen Ablauf über freie Radikale spricht unsere Beobachtung, daß Benzoylperoxyd die Reaktion nicht beeinflußt.

Die dargestellten Cyanamidine bilden mit Silbernitrat schwerlösliche Anlagerungs-Verbindungen, die – soweit untersucht – im Verhältnis 1 Silbernitrat : 2 Cyanamidin aufgebaut sind. Beim alkalischen Abbau des *N*-Cyanbenzamidins wurde – entsprechend den Befunden von Pellizzari<sup>2)</sup> – Benzamid, bei saurer Hydrolyse Benzoylharnstoff isoliert.

Mit Hilfe der Austauschreaktion versuchten wir auch die Frage zu klären, welche Struktur das Bromierungsprodukt des *N*-Methylbenzamidins besitzt. Folgende zwei Möglichkeiten existieren, wenn man von tautomeren Formen absieht:



Durch Umsetzung mit Silbercyanid und Wasseranlagerung an die Cyan-Gruppe wurde aus der Brom-Verbindung die Verbindung III bzw. IV und aus



dieser bei weiterer Hydrolyse Benzoylharnstoff gewonnen, der nur aus IV entstanden sein kann. Danach ist anzunehmen, daß II den Aufbau des Moleküls richtig wiedergibt.



der zu einer Aufnahme der CN-Gruppe am nichtchlorierten N-Atom führen würde, wird für wenig wahrscheinlich gehalten, da auch sekundäre Halogenamine, wie oben erwähnt, glatt austauschen.

Den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, sind wir für Überlassung von Chemikalien dankbar.

#### Beschreibung der Versuche<sup>5)</sup>

Die *N*-Halogenamidine wurden nach der Methode von J. Bougault und P. Robin<sup>6)</sup> aus den Amidinsalzen mit Hypohalogenit dargestellt. Es empfiehlt sich, die Hypohalogenit-Lösung mit einem Gehalt von etwa 20% überschüss. freiem Alkali einzusetzen. Man tropft sie unter gutem Kühlen und Rühren zu der wäßr. Amidinsalz-Lö-

<sup>5)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und unter dem Mikroskop bestimmt worden.

<sup>6)</sup> C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 171, 38 [1920], 172, 452 [1921].

sung (stöchiometrische Menge), wobei das gewünschte Produkt annähernd quantitativ und meist recht rein ausfällt. Ein Überschuß an Hypohalogenit muß vermieden werden. Im Falle des *N*-Brom-*p*-nitro-benzamidins setzt man die Hypobromit-Lösung sehr langsam bei 15° zu.

Die Verbindungen sind leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Essigester, Chloroform und Eisessig, mäßig in Benzol und Kohlenstofftetrachlorid, sehr schwer in Wasser und Petroläther.

Das an Stickstoff gebundene Halogen läßt sich in Methanol durch Zusatz von angereicherter Kaliumjodid-Lösung (nicht nachträglich ansäuern!) jodometrisch bestimmen.

Über die Eigenschaften der neuhergestellten Verbindungen unterrichtet die folgende Tafel.

Tafel. *N*-Halogen-amidine

Substanz	Aussehen	Schmp.	Haltbarkeit (Schmp. unverändert)	Analyse
<i>N</i> -Brom-benzamidin	Farblose Blättchen (aus Tetrachlork.)	81°	Monate	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> Br (199.0) Ber. Br 40.16 Gef. Br 40.2
<i>N</i> -Brom- <i>N'</i> -methyl-benzamidin <sup>7)</sup>	Farblose Blättchen (aus Tetrachlork.)	48°	Tage	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> Br (213.0) Ber. Br 37.52 Gef. Br 37.2
<i>N</i> -Chlor- <i>p</i> -chlorbenzamidin	Farblose Tafeln (aus Tetrachlork.)	115°	Monate	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (189.1) Ber. N 14.82 akt. Cl 18.75 Gef. N 14.6 akt. Cl 18.7
<i>N</i> -Brom- <i>p</i> -chlorbenzamidin	Farblose Nadeln (aus Tetrachlork.)	129°	Tage	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> ClBr (233.5) Ber. N 11.99 Br 34.22 Gef. N 11.9 Br 33.7
<i>N</i> -Chlor- <i>p</i> -nitrobenzamidin	Farblose Tafeln (aus Bzl. + Petroläther)	149° <sup>8)</sup>	Monate	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (199.6) Ber. Cl 17.76 Gef. Cl 17.5
<i>N</i> -Brom- <i>p</i> -nitrobenzamidin	Schwachgelbe Blättchen (aus Bzl. + Petroläther)	136.5°	Tage	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Br (244.1) Ber. Br 32.75 Gef. Br 31.8
<i>N</i> -Chlorphenacetamidin <sup>9)</sup>	Farblose Stäbchen (aus Tetrachlorkohlenst.)	68°	Tage	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> Cl (168.5) Ber. Cl 21.04 Gef. Cl 21.1
<i>N</i> -Bromphenacetamidin	Farblose Stäbchen (aus Tetrachlorkohlenst.)	ca. 78° <sup>10)</sup>	Minuten	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> Br (213.1) Ber. Br 37.50 Gef. Br 37.0

*N*-Cyan-benzamidin. a) Darstellung mit Silbercyanid in Xylol: 0.80 g (4 mMol) *N*-Brom-benzamidin werden mit 2.68 g (20 mMol) Silbercyanid in 30 ccm Xylol 5 Min. kräftig unter Rückfluß gekocht (die oxydierende Wirkung soll dann verschwunden sein). Aus der dekantierten Lösung kristallisiert beim Abkühlen die gewünschte Verbindung. Weitere Substanz erhält man durch zweimaliges Extrahieren des Rückstandes mit je 15 ccm Benzol und Einengen; Ausb. 75%, Schmp. 137—139°.

<sup>7)</sup> Von H. Rosenboom beschrieben (Dipl.-Arbeit, Bonn 1951).

<sup>8)</sup> Nach Rekristallisation teilweise bei 135°.

<sup>9)</sup> Von P. Robin flüchtig erwähnt (C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 177, 1306 [1923]).

<sup>10)</sup> Unter Zersetzung (Heizbank).

b) mit Natriumcyanid in Benzol: Analog a), Erhitzungsdauer jedoch 24 Stdn.; Ausb. etwa 10% niedriger, Schmp. 134—136°.

c) mit Natriumcyanid und wenig Wasser: 1.99 g (10 mMol) *N*-Brom-benzamidin und 2.45 g (50 mMol) trocknes Natriumcyanid werden innig vermischt und in einer Porzellanschale ausgebreitet mit etwa 10 Tropfen Wasser an verschiedenen Stellen benetzt. Unter dauerndem Rühren erhitzt man vorsichtig bis zum Reaktionsbeginn, entfernt die Flamme und läßt die stark exotherme Umsetzung abklingen. Die zerriebene Masse wird gründlich mit Benzol extrahiert (4× je 50 ccm). Nach Einengen auf 50 ccm und Abkühlen erfolgt Kristallisation; Ausb. wie bei b), Schmp. 131—134°.

d) mit Bromcyan in Äther: 0.36 g (3 mMol) freies Benzamidin und 0.15 g (3.8 mMol) Natriumhydroxyd wurden feingepulvert in 3 ccm trockenem Äther aufgeschlämmt und mit 1.4 ccm einer äther. Bromcyan-Lösung (3 mMol = 0.32 g Bromcyanid) unter Umschütteln versetzt. Aus der nach einigem Stehenlassen abgetrennten Äther-Lösung und aus dem mit Benzol extrahierten Rückstand wurden insgesamt 0.23 g (53%) eines noch recht unreinen Präparates (Schmp. 130—134°) gewonnen.

Die nach a—d gewonnenen Rohprodukte lassen sich aus Wasser (0.3 g in 11 ccm) oder Benzol (0.3 g in 20 ccm) umkristallisieren.

*N*-Cyan-benzamidin bildet farblose Nadeln (aus Wasser) vom Schmp. 142.5°. Es ist leicht löslich in Methanol, Aceton, Essigester, Eisessig und Pyridin, mäßig in Wasser, Äther und Chloroform, wenig in Benzol und Kohlenstofftetrachlorid, sehr wenig in Petroläther und Schwefelkohlenstoff.

$C_8H_7N_3$  (145.2) Ber. C 66.16 H 4.86 N 28.94

Gef. C 66.50 H 4.81 N 29.00 Mol.-Gew. 143 (Rast)

Die Verbindung scheidet nach dem Kochen in starker, wäßr. Natronlauge (5 Min.) beim Erkalten Benzamid ab. Der entsprechende Vorgang mit konz. Salzsäure liefert Benzoylharnstoff vom Schmp. 211—214° (aus Wasser, dann Methanol), identisch mit einem nach H. Rupe<sup>11)</sup> hergestellten Präparat.

Das Dihydrochlorid erhält man aus der äther. Lösung durch Einleiten von Chlorwasserstoff. Farblose Kristalle vom Schmp. 139—145°. Zur Analyse wurde 6 Stdn. über Natriumhydroxyd bei 0° aufbewahrt.

$C_8H_7N_3 \cdot 2HCl$  (218.1) Ber. N 19.27 Cl 32.52 Gef. N 19.19 Cl 32.10

Silbernitrat-Verbindung: 150 mg Cyanbenzamidin wurden in wenig heißem Wasser gelöst und noch warm mit 2 Tropfen verd. Salpetersäure, dann mit wenig konz. Silbernitrat-Lösung versetzt. Aus der kalten Lösung schieden sich farblose, lichtempfindliche Nadeln vom Schmp. 176.5—179° ab (88%). Wenig löslich in Alkohol und Aceton; mit viel heißem Wasser tritt Hydrolyse ein.

$2C_8H_7N_3 \cdot AgNO_3$  (460.2) Ber. O 10.42 N 21.30 Ag 23.43

Gef. O 10.24 N 20.98 Ag 23.00

*N*-Cyan-*N'*-methyl-benzamidin: 14.9 g (70 mMol) *N*-Brom-*N'*-methyl-benzamidin werden in 130 ccm Toluol mit 19 g (140 mMol) Silbercyanid kräftig unter Rückfluß erhitzt; nach 7 Min. ist die Reaktion beendet. Nach Filtrieren und Erkalten kristallisiert die gewünschte Verbindung. Aus benzolischen Extrakten des Filtrerrückstandes und aus der Mutterlauge wird weitere Substanz gewonnen; Gesamtausb. 3.75 g (34%). Zur Reinigung ist Wasser geeignet (0.5 g aus 60 ccm). Farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 177°. Löslichkeiten wie beim Cyanbenzamidin.

$C_9H_9N_3$  (159.2) Ber. C 67.90 H 5.69 N 26.40 Gef. C 68.15 H 5.51 N 26.42

Benzmethylimino-harnstoff-hydrochlorid: 1 g vorstehender Verbindung wird in 30 ccm Salzsäure (2 Tle. konz. HCl : 1 Tl. H<sub>2</sub>O) 6 Min. erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich die Verbindung als farbloser, feinkrist. Niederschlag aus. Nach Waschen mit Aceton: 0.72 g (55%), umkristallisierbar aus Alkohol; Schmp. 163—166.5° (Zers.). Leicht löslich in Wasser, mäßig in Alkohol, wenig in Aceton und Essigester.

$C_9H_{11}ON_3 \cdot HCl$  (213.7) Ber. C 50.60 H 5.66 N 19.67 Cl 16.60

Gef. C 50.77 H 5.62 N 19.44 Cl 16.52

<sup>11)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 256 [1895].

Die Hydrolyse (durch Sieden von 0.36 g in 20 ccm Wasser während 30 Min.) lieferte in einer Ausbeute von 52% Benzoylharnstoff, identisch mit unabhängig hergestellter Substanz<sup>11</sup>).

Pikrat: Nadeln aus wäſſr. Lösung; Schmp. 153–154° (Zers.).

$C_9H_{11}ON_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (406.3) Ber. N 20.69 Gef. N 20.6

*N*-Cyan-*p*-chlor-benzamidin: 2.34 g (10 mMol) *N*-Brom-*p*-chlor-benzamidin werden in 75 ccm Xylol mit 3.25 g (50 mMol) Kaliumcyanid wie beschrieben umgesetzt. Nach 30 Min. läßt man das Ganze abkühlen, filtriert und zieht das Ungelöste mit insgesamt 350 ccm Aceton in 6–7 Anteilen aus. Nach dem Verdampfen bleibt ein gelbliches Rohprodukt, das in Methanol mit Aktivkohle behandelt wird. Einengen bzw. Ausfällen mit Wasser liefert die reine Substanz. (64%). Auch durch Erhitzen der Komponenten mit wenig Wasser (s. oben) läßt sich die Verbindung herstellen; Ausb. etwa 10% niedriger. Farblose Nadeln vom Schmp. 265° (unter teilweiser Zers.). Leicht löslich in Aceton, mäßig in Methanol, Essigester und Pyridin, wenig bis sehr wenig in Eisessig, Benzol, Chloroform, Äther und Wasser.

$C_8H_6N_3Cl$  (179.6) Ber. C 53.50 H 3.37 N 23.40 Cl 19.74

Gef. C 54.14 H 3.33 N 23.39 Cl 19.90

*N*-Cyan-*p*-nitro-benzamidin: Die Darstellung erfolgt am besten aus *N*-Brom-*p*-nitro-benzamidin in Xylol mit Silbercyanid (s. Cyan-benzamidin) durch Erhitzen während 12 Minuten. Das Rohprodukt fällt zum geringen Teil beim Abkühlen aus, i.wesentlichen befindet es sich im Rückstand, aus dem es durch Ausziehen mit Aceton gewonnen wird. Reinigung wie bei der *p*-Chlor-Verbindung; Ausb. 48%. Farblose bis schwach gelbstichige Nadeln vom Schmp. 243°; die Schmelze wandelt sich z.Tl. in einen bei etwa 308° schmelzenden Stoff um. Die Löslichkeiten entsprechen etwa denen der *p*-Chlor-Verbindung.

$C_8H_6O_2N_4$  (190.2) Ber. C 50.53 H 3.18 N 29.47 Gef. C 50.85 H 3.01 N 29.53

*N*-Cyan-phenacetamidin: 1.69 g (10 mMol) *N*-Chlor-phenacetamidin werden in 38 ccm Toluol mit 4 g (30 mMol) Silbercyanid stark unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 Stdn. ist die Oxydationswirkung verschwunden. Man filtriert und gewinnt durch direktes Auskristallisieren wie durch Ausziehen des Rückstandes mit heißem Benzol die rohe Substanz. Reinigung aus Wasser (0.23 g aus 12 ccm); Ausb. 20%. Die *N*-Brom-Verbindung eignete sich nicht für die Synthese.

Farblose Nadeln, Schmp. 115°. Die Löslichkeiten entsprechen denen des Cyan-benzamidins.

$C_9H_9N_3$  (159.2) Ber. C 67.90 H 5.69 N 26.40 Gef. C 68.18 H 5.54 N 26.43