

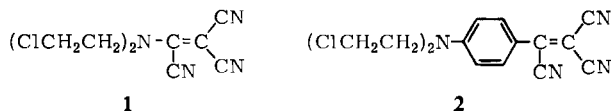
Werner Schulze und Horst Willitzer

Notiz zum Reaktionsverhalten von Bis-[β -chlor-äthyl]-tricyanvinyl-amin im Vergleich zu *N,N*-Bis-[β -chlor-äthyl]-*p*-tricyanvinyl-anilin

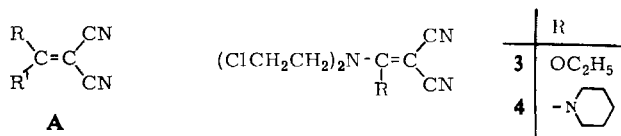
Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 21. April 1967)

Bis-[β -chlor-äthyl]-tricyanvinyl-amin¹⁾ (**1**) und *N,N*-Bis-[β -chlor-äthyl]-*p*-tricyanvinyl-anilin^{2,3)} (**2**) unterscheiden sich formal nur durch den Benzolkern, der bei **2** zwischen die Stickstofflost- und die Tricyanvinyl-Gruppe eingeschoben ist.



Während **1** erwartungsgemäß farblos ist, stellt **2** ein tieffarbiges mesomeres System dar. In beiden Substanzen können jedoch nucleophile Reaktionspartner eine Nitrilgruppe unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel **A** substituieren.

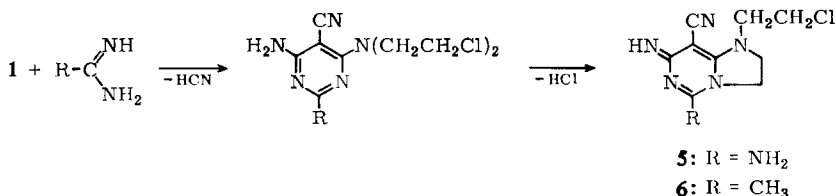


1 reagiert mit Äthanol in Gegenwart von Aminen sehr leicht zum Dicyanketen-*O,N*-acetal **3**. Will man Amine selbst zur Reaktion bringen, muß man Äthanol als Lösungsmittel vermeiden oder einen größeren Überschuß Amin anwenden. **2** bildet analoge Enoläther nur bei Reaktion mit Natriumalkoholaten³⁾. Die Enoläther aus **2** lassen sich mit Piperidin leicht in das entsprechende Enamin überführen³⁾. Beim Versuch, in analoger Weise **3** mit Piperidin in **4** umzuwandeln, machte sich bereits die erhöhte Reaktionsfähigkeit der Stickstofflost-Gruppe bemerkbar. Schon bei Raumtemperatur schied sich nach wenigen Minuten Piperidin-hydrochlorid ab, Zeichen einer abgelaufenen Alkylierungsreaktion. Die Umsetzung von **1** mit Natriumdiäthylphosphit (**2** reagiert bei gleichen Bedingungen unter Addition der Komponenten zu einem Phosphono-tricyan-äthan³⁾) führte selbst unter starker Kühlung zur Abscheidung von NaCl, die alkylierende Reaktion der Stickstofflost-Gruppe scheint also die dominierende zu sein. Die Reaktion von **1** mit Amidinen führt analog der von **2**²⁾ zu Pyrimidinen. Anschließend findet jedoch, wieder durch eine alkylierende Reaktion der Bis-[β -chlor-äthyl]-amino-Gruppe, ein weiterer Ringschluß zu Imidazo[1.2-*c*]pyrimidinen statt.

1) W. Schulze und H. Willitzer, J. prakt. Chem. [4] **33**, 104 (1966).

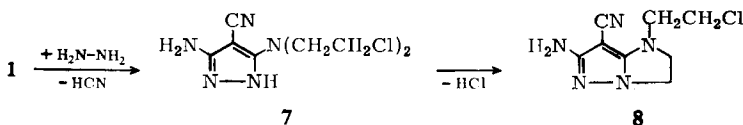
2) W. Schulze, H. Willitzer und H. Fritzsche, Chem. Ber. **99**, 3492 (1966).

3) W. Schulze, H. Willitzer und H. Fritzsche, Chem. Ber. **100**, 2640 (1967).



Eine ähnliche Ringschlußreaktion, die zu Imidazo[1.2-*c*]pyrimidinium-chloriden führt, ist bei 4-[Bis-(β -chlor- α -thyl)-amino]-pyrimidinen, die keine zusätzliche NH_2 -Gruppe tragen, beschrieben worden⁴⁾.

Bei der Umsetzung von **1** mit Hydrazin läßt sich sowohl das zunächst entstehende [Bis-(β -chlor- α -thyl)-amino]-pyrazol **7** als auch das durch nachfolgende Alkylierungsreaktion gebildete Imidazo[1.2-*b*]pyrazol **8** isolieren.



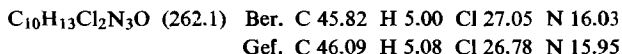
Die Bildung von **8** wird durch längere Reaktionszeit und Hydrazin-Überschuß (als HCl-Abfänger) begünstigt.

Der Abteilung *Chemische Analyse* unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen.

Beschreibung der Versuche

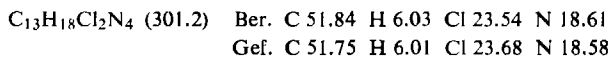
Vorsicht! Bei allen Umsetzungen von **1** entsteht HCN.

1-[Bis-(β -chlor- α -thyl)-amino]-1-äthoxy-2.2-dicyan-äthyl-**(3)**: 4.8 g **1** (0.02 Mol) wurden in ca. 70 ccm abs. Äthanol durch Erwärmen gelöst, dann wurden 2.8 ccm (0.02 Mol) Triäthylamin zugefügt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen. Beim Versetzen mit Wasser schied sich ein Öl ab, das beim Reiben kristallisierte. Ausb. 3.5 g (67%), aus Methanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 55°.



Die gleiche Verbindung entstand in ähnlicher Ausbeute bei der Umsetzung von **1** mit Guanidin und Acetamidin in äthanolischer Lösung (s. **5** und **6**) als einziges Reaktionsprodukt, wenn im Molverhältnis 1 : Amidin = 1 : 1 gearbeitet wurde.

1-[Bis-(β -chlor- α -thyl)-amino]-1-piperidino-2.2-dicyan-äthyl-**(4)**: 1.2 g **1** (5 mMol) in 3 ccm Dimethylformamid wurden mit 1 ccm (0.01 Mol) Piperidin versetzt, wobei eine exotherme Reaktion eintrat. Die nach kurzer Zeit beginnende Kristallisation wurde nach 1 Stde. durch Zugabe von Wasser vervollständigt und das teilweise ölige Produkt nach Verreiben mit wenig Methanol abgesaugt. Ausb. 1.0 g (67%), aus wenig Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 150–151°.



⁴⁾ B. A. Iwin und W. G. Nemetz, J. allg. Chem. (russ.) **35** (97), 1303 (1965), C. **137**, 13168 (1966).

5-Amino-7-imino-1-[\beta-chlor-äthyl]-8-cyan-2.3-dihydro-1H.7H-imidazo[1.2-c]pyrimidin (5) (bzw. *tautomere 7-Amino-5-imino-2.3-dihydro-1H.5H-Form*): Eine Lösung von 7.6 g (0.08 Mol) *Guanidin-hydrochlorid* in absol. Äthanol wurde mit einer Lösung von 1.7 g (0.075 g-Atom) *Natrium* in absol. Äthanol (insgesamt 70 ccm) versetzt und nach Abfiltrieren vom NaCl mit einer Lösung von 4.8 g **1** (0.02 Mol) in 15 ccm Dimethylformamid vereinigt. Die Mischung erwärmte sich, und nach einigen Minuten begannen sich Kristalle abzuschneiden. Nach 1 Stde. wurden 2.5 g **5** (52%) erhalten. Aus warmem Dimethylformamid/Äthanol farblose Kristalle, die sich ab ca. 250° allmählich braun färben und sich bis 300° ohne eigentliches Schmelzen zersetzen. Beim Auflegen auf eine 250° heiße Platte schmilzt die Substanz glatt durch und wandelt sich dann in ein anderes Produkt um, das sich bei höherer Temperatur allmählich zersetzt.

$C_9H_{11}ClN_6$ (238.7) Ber. C 45.29 H 4.65 Cl 14.86 N 35.21

Gef. C 45.61 H 4.84 Cl 14.84 N 35.20

7-Imino-5-methyl-1-[\beta-chlor-äthyl]-8-cyan-2.3-dihydro-1H.7H-imidazo[1.2-c]pyrimidin (6): Eine Lösung von 3.8 g (0.04 Mol) *Acetamidin-hydrochlorid* in absol. Äthanol wurde mit einer Lösung von 0.8 g (0.035 g-Atom) *Natrium* in absol. Äthanol (insgesamt 40 ccm) versetzt, vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert und mit einer Lösung von 2.4 g **1** (0.01 Mol) in 5 ccm Dimethylformamid vereinigt. Nach 1 Stde. wurde i. Vak. eingengt, wobei 0.9 g rohes **6** (38%) kristallisierten. Aus wenig Methanol farblose Kristalle, die sich ab ca. 180° allmählich zersetzen (Braunfärbung) ohne bis 300° zu schmelzen. Beim Auflegen auf eine 210° heiße Platte schmilzt die Verbindung glatt durch.

$C_{10}H_{12}ClN_5$ (237.7) Ber. C 50.53 H 5.09 Cl 14.92 N 29.47

Gef. C 50.51 H 5.19 Cl 14.80 N 29.31

3-Amino-5-[bis-(\beta-chlor-äthyl)-amino]-4-cyan-pyrazol (7): Eine Lösung von 2.4 g **1** (0.01 Mol) in 5 ccm Dimethylformamid wurde unter Eiskühlung zu 8 ccm einer 25-proz. *Hydrazinhydrat*-Lösung (ca. 0.04 Mol Hydrazin) gegeben.

Die anfänglich auftretende Trübung verschwand nach kurzer Zeit, die klare Lösung wurde 1/2 Stde. bei Raumtemperatur belassen und dann mit Wasser versetzt. Das sich abscheidende Öl kristallisierte beim Reiben und lieferte 2.1 g (85%) rohes **7**. Evtl. mitgebildetes **8** wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol entfernt, wobei **8** auskristallisiert, während **7** in Lösung bleibt und mit Wasser wieder gefällt wird. Aus sehr wenig Methanol oder aus Methanol/Wasser (1 : 1) farblose Kristalle vom Schmp. 115—116°.

$C_8H_{11}Cl_2N_5$ (248.1) Ber. C 38.73 H 4.47 Cl 28.58 N 28.22

Gef. C 38.98 H 4.64 Cl 29.07 N 28.14

6-Amino-1-[\beta-chlor-äthyl]-7-cyan-2.3-dihydro-1H-imidazo[1.2-b]pyrazol (8)

a) Ließ man den bei **7** beschriebenen Ansatz 2 Stdn. stehen, so entstand ein Gemisch von **7** und **8**, aus dem beim Umkristallisieren aus Äthanol 0.4 g **8** (20%) erhalten wurden. Aus der Mutterlauge waren durch Eindunsten und Verreiben mit Wasser 1.3 g **7** zu gewinnen.

8 bildet farblose glasklare Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 141—142°.

$C_8H_{10}ClN_5$ (211.7) Ber. C 45.39 H 4.76 Cl 16.75 N 33.09

Gef. C 45.38 H 4.76 Cl 16.95 N 32.91

b) 1.0 g **7** wurde in 3 ccm Dimethylformamid gelöst, mit 4 ccm 25-proz. *Hydrazinhydrat*-Lösung versetzt und über Nacht stehengelassen. Die beginnende Kristallisation wurde durch Zugabe von 10 ccm Wasser vervollständigt, Ausb. 0.25 g **8** (30%).

[178/67]