

Atanas Jovtscheff und Elissaweta Chooparova

Umsetzung von Phosphoroxytrichlorid mit *N,N*-Diäthyl-nicotinsäureamid und ihre Anwendung zur Herstellung von *N,N*-Diäthyl-*N'*-aryl-nicotinsäure-amidinen

Aus dem Lehrstuhl für Pharmakologie des Höheren Medizinischen Instituts, Sofia 31

(Eingegangen am 13. April 1971)

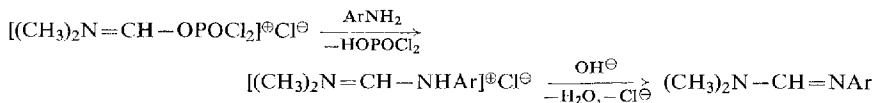
Die Umsetzung von Phosphoroxytrichlorid mit *N,N*-Diäthyl-nicotinsäureamid (Coramin) führt zu einem Coramin-POCl₃-Addukt (3 : 2), dessen Onium-Gruppierungen eine Umsetzung mit primären aromatischen Aminen zu *N,N*-Diäthyl-*N'*-aryl-nicotinsäure-amidinen ermöglicht. Auf dieser Weise werden 18 neue Nicotinsäure-amidine hergestellt.

The Reaction of Phosphorus Oxychloride with *N,N*-Diethylnicotinamide and its Application for the Preparation of *N,N*-Diethyl-*N'*-arylnicotinamidines

The reaction of phosphorus oxychloride with *N,N*-diethylnicotinamide (coramine) leads to the formation of a new coramine-POCl₃-adduct with the molar ratio 3 : 2. The adduct contains an onium-type bond, which reacts with primary aromatic amines to give *N,N*-diethyl-*N'*-arylnicotinamidines. Eighteen new nicotinamidines have been prepared.

Für das aus POCl₃ und Pyridin gebildete, nicht isolierte Produkt¹⁾ wurde auf Grund des Verhaltens bei der Elektrolyse die Struktur [C₅H₅N · POCl₂][⊕]Cl[⊖] angegeben. Andererseits ist bekannt, daß beim Vermischen von Pyridin mit POCl₃ bei Raumtemperatur mit oder ohne Lösungsmittel (Tetrachlorkohlenstoff) ein Niederschlag der Zusammensetzung 2 C₅H₅N · POCl₃ fällt²⁾.

Aus POCl₃ und Dimethylformamid (DMF) erhielten *Bredereck* und Mitarbb.³⁾ ein kristallines Addukt, das auf Grund der Phosphat- und Halogenbestimmung aus je 1 Mol POCl₃ und DMF besteht. Sein IR-Spektrum stützt die Struktur [(CH₃)₂N=CH—OPOCl₂][⊕]Cl[⊖]. Mit primären aromatischen Aminen setzt es sich zu *N,N*-Dimethyl-*N'*-aryl-formamidinen um. Diese Amidin-Synthese hat *Bredereck* auch auf andere Dialkylamide übertragen.



¹⁾ J. R. Van Waser, Phosphorus and its Compounds (russ.), 1. Aufl., S. 200, Verlag Fremdliteratur/Moskau 1962.

²⁾ V. Gutmann, Mh. Chem. 85, 1077 (1954).

³⁾ H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm und H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 (1959).

Uns interessierte eine Umsetzung von POCl_3 mit einem Dialkylamid, das neben der Amidgruppe noch ein basisches tertiäres Stickstoffatom enthält, und zwar unter Bedingungen, bei denen eine Umsetzung sowohl an der Amidgruppe als auch am basischen Stickstoffatom möglich ist. Für diesen Zweck wählten wir das *N,N*-Diäthyl-nicotinsäureamid (Coramin), das sowohl mit HCl als auch mit alkylierenden Mitteln zu Salzen reagiert.

Beim Vermischen von POCl_3 mit Coramin unter Feuchtigkeitsausschluß sowohl in absolutem Benzol als auch ohne Lösungsmittel schied sich erst bei Stehenlassen über Nacht aus der homogenen Reaktionsmischung ein zähes Addukt ab, dessen Elementaranalyse auf eine Zusammensetzung Coramin: $\text{POCl}_3 = 3 : 2$ gut paßt. Änderung des Verhältnisses von eingesetztem Coramin zu POCl_3 beeinflusste die Zusammensetzung des Adduktes nicht (Tab. 1). Da das Coramin- POCl_3 -Addukt sich mit primären aromatischen Aminen zu *N,N*-Diäthyl-*N'*-aryl-nicotinsäure-amidiniumsalzen umsetzt (s. unten), besitzt es mindestens eine salzartige Gruppierung vom Oniumtyp $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}=\text{C}-\text{OPOCl}_2]^+\text{Cl}^-$ (A), die auch für die Löslichkeit in Wasser sowie in protischen Lösungsmitteln, die allerdings Solvolyse verursachen, verantwortlich ist.

Tab. 1. Einfluß des Verhältnisses von eingesetztem Coramin zu POCl_3 auf die Zusammensetzung des Coramin- POCl_3 -Adduktes

Ausgangsprodukte			Coramin- POCl_3 -Addukt			
Coramin Mol	POCl_3 Mol	Benzol ccm	% Ausb.		n_D^{20}	% Cl
			A ^{a)}	B ^{b)}		
0.1	0.1	10	67	79	1.5443	Ber. ^{c)} 32.13 (1 : 1) Gef. 24.18
0.1	0.2	20	50	86	1.5429	Ber. ^{c)} 43.94 (1 : 2) Gef. 25.29
0.2	0.1	10	41	74	1.5400	Ber. ^{c)} 20.91 (2 : 1) Gef. 26.04
0.2	0.3	30	56	82	1.5420	Ber. ^{c)} 39.09 (2 : 3) Gef. 24.10
0.3	0.2	20	75	75	1.5437	Ber. ^{c)} 25.30 (3 : 2) Gef. 25.18

^{a)} Bezogen auf die Summe von Coramin und POCl_3 .

^{b)} Bezogen auf Coramin- POCl_3 -3 : 2-Addukt.

^{c)} Für das in Klammern angegebene Verhältnis Coramin : POCl_3 .

Um zu prüfen, ob die zweite Molekel POCl_3 im Addukt ebenfalls als Oniumsalz vom Typ A eingebaut ist, variierten wir das Verhältnis Addukt : Amin (Anilin) entsprechend POCl_3 : Anilin = 2 : 1, 2 : 2 und 2 : 5 (Tab. 2). Es zeigte sich, daß die Ausbeute an *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-nicotinsäure-amidin vom Überschuß des eingesetzten Anilins unabhängig ist und daß 1 Mol Anilin/Mol Addukt ausreicht. Da am Aufbau des Nicotinsäure-amidins nur 1 Molekel Coramin beteiligt ist, darf angenommen werden, daß die Onium-Gruppierung A im Coramin- POCl_3 -3 : 2-Addukt nur einmal vorhanden ist. Die restlichen Bestandteile des Adduktes, nämlich 2 Coramin und 1 POCl_3 , müssen andersartig verknüpft sein; vgl. dazu den einleitenden Abschnitt (s. a. Abbild.). Diese Struktur des Adduktes wird auch dadurch gestützt, daß pro Mol gebildeten Amidins 2 Mol Coramin nach der Aufarbeitung zurückerhalten werden (Tab. 2).

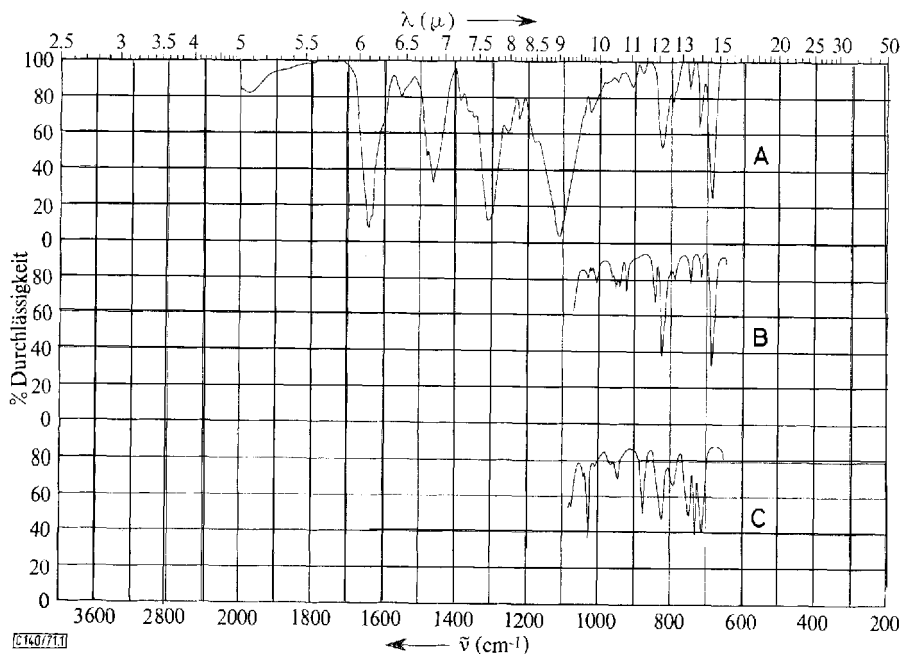
Tab. 2. Einfluß des Verhältnisses POCl_3 : Anilin auf die Amidinbildung bei der Umsetzung des Coramin- POCl_3 -Addukts mit Anilin

Eingesetztes Coramin- POCl_3 -Addukt g	Coramin ^{a)} mMol	POCl_3 ^{a)} mMol	Einges. Anilin mMol	Coramin ^{b)} mMol	Gefundenes Amidin mMol	n_D^{20}
8.41	30	20	10	21	8	1.5830
8.41	30	20	20	20	8	1.5851
8.41	30	20	50	21	10	1.5865

a) Aus dem Addukt mit einer Zusammensetzung Coramin : $\text{POCl}_3 = 3 : 2$ berechnet.

b) Ermittelt in der Natriumcarbonatlösung nach Ausäthern des Amidins (s. Versuchsteil) im UV-Spektrum bei 260 nm. Die Menge des unumgesetzten Coramins wurde mittels Eichlinie mit einem Winkel von 28° bei der Extinktion 182 für eine 1proz. Lösung (in Wasser, Küvette 1 cm) bestimmt.

Aus den IR-Spektren des Coramin- POCl_3 -Addukts (A) (650–1850/cm), Coramin-methojodids (B) (650–1000/cm) und Coramins (C) (650–1000/cm) (Abbild.) ist zu ersehen, daß im für den Pyridinring typischen Bereich 650–750/cm sich das Addukt vom Coramin deutlich unterscheidet und dem Coramin-methojodid ähnlich ist. Für die restlichen beiden Moleküle Coramin im Addukt kann auf analoge Pyridinium-Struktur wie im Coramin-methojodid geschlossen werden.



IR-Spektren vom Coramin- POCl_3 -3 : 2-Addukt (A), Coramin-methojodid (B) und Coramin (C)

Aus dem Coramin- POCl_3 -3 : 2-Addukt synthetisierten wir 18 neue *N,N*-Diäthyl-*N'*-aryl-nicotinsäure-amidine sowohl von unsubstituierten (Anilin, α - und β -Naphthylamin) als auch substituierten primären aromatischen Aminen, in denen der Substi-

tuent ein Elektronendonator (Anisidin bzw. Toluidin) oder Elektronenakzeptor (Chlor-, Brom- bzw. Nitro-anilin) sein kann, nach der von *Bredereck* für Formamidine³⁾ angegebenen Methode. Dabei erwies sich das Spülen des Coramin- POCl_3 -Adduktes mit absolutem Benzol³⁾ vor der Zugabe des Anilins als überflüssig; Reaktionszeiten des Coramins mit POCl_3 zwischen 6 und 48 Stunden in absolutem Benzol vor der Zugabe des Anilins (ohne Isolieren des Adduktes) brachten praktisch gleiche Ausbeuten an *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-nicotinsäure-amidin. Für die *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-nicotinsäure-amidin-Bildung erwies sich ein Molverhältnis Coramin : POCl_3 : Anilin 3 : 2 : (1–1.5) als optimal. Die freien Nicotinsäure-amidine (Tab. 3) waren aus ihren Chlorwasserstoff-Salzen mit Natriumcarbonat- oder Natriumhydrogencarbonatlösung ohne Eiskühlung zugänglich.

Die Verfasser danken Fräulein *M. Ditschewa* und Frau *N. Asparuchowa* für die Elementaranalysen und Herrn *Ch. Chubanov* für die Aufnahme der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Tab. 3. Dargestellte *N,N*-Diäthyl-*N'*-aryl-nicotinsäure-amidine

Vers. Nr.	Eingesetztes Anilin ^{a)} g	Aryl g Ausb.	<i>N,N</i> -Diäthyl- <i>N'</i> -aryl-nicotinsäure-amidin n_D^{20} /Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N		
1	Anilin 5,6	Phenyl 11,0	1.5882	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (253.3)	Ber. 75.89 Gef. 75.68	7.51 7.75	16.60 16.30
2	α -Naphthylamin 8,6	α -Naphthyl 9,7	92–94°	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (303,0)	Ber. 79.20 Gef. 79.70	6.93 7.07	13.86 13.38
3	β -Naphthylamin 8,6	β -Naphthyl 10,4	90–92°	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (303,0)	Ber. 79.20 Gef. 78.99	6.93 6.95	13.86 14.09
4	<i>o</i> -Toluidin 6,4	<i>o</i> -Tolyl 9,3	51–53°	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (267,0)	Ber. 76.38 Gef. 76.00	7.86 7.90	15.73 15.23
5	<i>m</i> -Toluidin 6,4	<i>m</i> -Tolyl 6,9	1.5700	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (267,0)	Ber. 76.38 Gef. 76.16	7.86 7.75	15.73 15.03
6	<i>p</i> -Toluidin 6,4	<i>p</i> -Tolyl 7,0	1.5823	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (267,0)	Ber. 76.38 Gef. 75.97	7.86 7.75	15.73 15.30
7	<i>o</i> -Anisidin 7,4	<i>o</i> -Methoxy-phenyl 9,7	1.5739	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (283,2)	Ber. 72.08 Gef. 72.34	7.41 7.71	14.87 14.49
8	<i>m</i> -Anisidin 7,4	<i>m</i> -Methoxy-phenyl 10,0	1.5852	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (283,2)	Ber. 72.08 Gef. 71.81	7.41 7.62	14.87 14.50
9	<i>p</i> -Anisidin 7,4	<i>p</i> -Methoxy-phenyl 10,1	65–67°	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (283,2)	Ber. 72.08 Gef. 71.85	7.41 7.27	14.87 14.37
10	<i>o</i> -Nitro-anilin 8,3	<i>o</i> -Nitro-phenyl 7,8	1.5710	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (298,1)	Ber. 64.42 Gef. 64.71	6.04 6.30	18.79 18.26
11	<i>m</i> -Nitro-anilin 8,3	<i>m</i> -Nitro-phenyl 8,4	1.5618	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (298,1)	Ber. 64.42 Gef. 64.00	6.04 6.26	18.79 18.22
12	<i>p</i> -Nitro-anilin 8,3	<i>p</i> -Nitro-phenyl 7,5	96–98°	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (298,1)	Ber. 64.42 Gef. 64.12	6.04 6.04	18.79 18.46
13	<i>o</i> -Chlor-anilin 7,6	<i>o</i> -Chlor-phenyl 9,3	1.5645	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ (287,6)	Ber. 66.89 Gef. 66.99	6.23 6.57	14.65 15.00
14	<i>m</i> -Chlor-anilin 7,6	<i>m</i> -Chlor-phenyl 9,7	1.5945	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ (287,6)	Ber. 66.89 Gef. 66.83	6.23 6.44	14.65 14.28
15	<i>p</i> -Chlor-anilin 7,6	<i>p</i> -Chlor-phenyl 9,1	63–64°	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ (287,6)	Ber. 66.89 Gef. 66.57	6.23 6.71	14.65 14.39
16	<i>o</i> -Brom-anilin 10,3	<i>o</i> -Brom-phenyl 12,0	58–60°	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$ (332,1)	Ber. 57.81 Gef. 57.94	5.42 5.47	12.65 12.68
17	<i>m</i> -Brom-anilin 10,3	<i>m</i> -Brom-phenyl 12,2	1.6032	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$ (332,1)	Ber. 57.81 Gef. 57.64	5.42 5.40	12.65 12.48
18	<i>p</i> -Brom-anilin 10,3	<i>p</i> -Brom-phenyl 11,6	55–57°	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$ (332,1)	Ber. 57.81 Gef. 58.12	5.42 5.42	12.65 13.02

a) Die eingesetzten Amine der Versuche Nr. 1, 2, 4, 5, 9, 10, 13–18 wurden in einer Qualität pract. und die restlichen purum von der Firma Fluka AG Chemische Fabrik, Buchs, bezogen.

1. *Herstellung des Coramin- $POCl_3$ -3: 2-Adduktes (A)*: Man vermischt unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren bei Raumtemp. 30.6 g (0.2 Mol) frisch dest. $POCl_3$ mit 53.4 g (0.3 Mol) frisch dest. (n_D^{20} 1.5252) *Coramin* und 20 ccm absol. Benzol. Über Nacht scheidet sich aus der anfangs homogenen Reaktionsmischung ein zähes Produkt ab, das nach Spülen mit absol. Benzol (negative Reaktion des Wasserausuges mit Silbernitrat) und Trocknen i. Vak. positive Reaktion für Stickstoff, Phosphor und Halogen zeigt. Ausb. 62.8 g (75%), n_D^{20} 1.5437. IR-Spektrum s. Abbild. Das Addukt ist empfindlich gegen Feuchtigkeit; an der Luft nehmen die Viskosität und der Brechungsindex zu (n_D^{20} 1.5256 nach 5 Stdn.).

$C_{30}H_{42}Cl_6N_6O_5P_2$ (840.1) Ber. C 42.85 H 5.00 Cl 25.30 N 10.00 P 7.38
Gef. C 42.10 H 5.29 Cl 26.09 N 9.35 P 7.34

2. *Allgemeine Arbeitsweise zur Herstellung von *N,N*-Diäthyl-*N'*-aryl-nicotinsäure-amidinen*: Man gibt unter Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 12.3 g (7.4 ccm) frisch dest. $POCl_3$ in 10 ccm absol. Benzol unter Rühren bei Raumtemp. zu 21.4 g frisch dest. *Coramin* (n_D^{20} 1.5252). Nach Stehenlassen über Nacht setzt man unter denselben Bedingungen die in Tab. 3 angegebene Menge des entsprechenden, in trockenem Äther gelösten *Amins* zu. Man löst den Niederschlag in Wasser, alkalisiert mit *Natriumcarbonatlösung*, äthert das freigesetzte *Nicotinsäure-amidin* aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Die festen Nicotinsäure-amidine kristallisiert man aus Hexan um, während die flüssigen i. Vak. destilliert werden.

[140/71]