

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

108. Jahrg. Nr. 4

S. 991 – 1364

Oxidative Kupplung von *N*-Methyl-Säureamiden über Kupfer-Komplexe, I

Synthese eines Piperazins aus Dimethylformamid und Kupfer(I)-cyanid

*Kurt Fickentscher** und *Eduard Günther*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn-Endenich, An der Immenburg

Gert Eckhardt

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

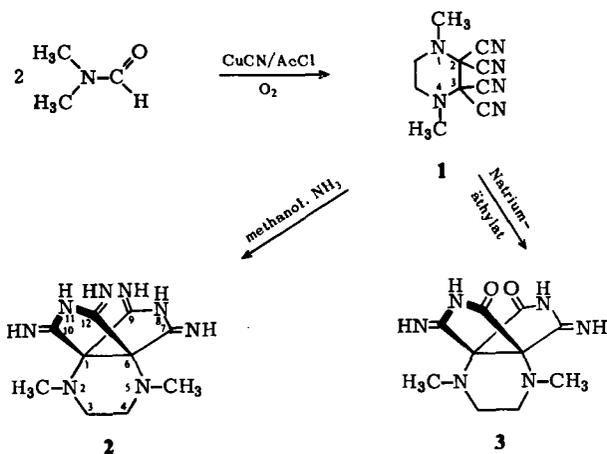
Eingegangen am 6. September 1974

Wasserfreies Dimethylformamid reagiert mit Kupfer(I)-cyanid in Gegenwart von Acetylchlorid und Luftsauerstoff zum 1,4-Dimethyl-2,2,3,3-piperazintetracarbonitril (1). In 1 reagieren je 2 vicinale Nitrilgruppen an C-2 und C-3 mit methanolischem Ammoniak zu 2',5'-Diiminopyrrolidinringen (2). Die Verseifung von 1 mit Natriumäthylat zu 3 wird beschrieben.

Oxidative Coupling of *N*-Methylcarboxamides via Copper Complex Forming, I Synthesis of a Piperazine with Dimethylformamide and Cuprous Cyanide

Dry dimethylformamide reacts with cuprous cyanide in the presence of acetyl chloride and aerial oxygen to give 1,4-dimethyl-2,2,3,3-piperazinetetracarbonitrile (1). In 1 the 4 nitrile groups in C-2 and C-3 react, each group with a vicinal one, with methanolic ammonia to yield 2',5'-diiminopyrrolidine rings (2). The saponification reaction of 1 with sodium ethoxide solution with formation of 3 is described.

Bei der Einwirkung von Kupfer(I)-cyanid auf wasserfreies Dimethylformamid in Gegenwart von Acetylchlorid und Luftsauerstoff entsteht in einer mehrtägigen Reaktion bei Raumtemperatur in etwa 15proz. Ausbeute überraschend das Piperazin 1: Formal handelt es sich dabei um eine oxidative Cyclisierung von 2 Molekülen Dimethylformamid bei gleichzeitiger Einführung von je 2 Nitrilgruppen an die beiden Carbonyl-Kohlenstoffatome. Bei Ausschluß von Luftsauerstoff, z. B. in Stickstoffatmosphäre, bleibt unter sonst gleichen Bedingungen die Bildung von 1 aus.



Während der Reaktion entsteht eine stark hydrolyse-empfindliche Komplexverbindung aus Kupfer(I)- bzw. Kupfer(II)-cyanid und Dimethylformamid, die nicht näher untersucht wurde. Ob das Kupfer(I)-Ion während der Reaktion seine Wertigkeit ändert und als Redox-System fungiert, ist bisher nicht geklärt. Dagegen darf angenommen werden, daß dem Kupfer(I)-cyanid außer der Eigenschaft als Cyangruppen-Donator noch die Rolle eines Komplexbildners mit dem Dimethylformamid zukommt. Insbesondere die unerwartete Aktivierung eines Wasserstoffatoms in einer *N*-Methylgruppe muß als Folge einer Koordinativbindung vom Stickstoff zum Kupfer hin angesehen werden. Die Möglichkeit zum Ringschluß schließlich dürfte in einer zueinander sterisch günstigen Anordnung der beiden Dimethylformamid-Molekeln innerhalb eines solchen „aktivierten“ Cuprat-Komplexes begründet liegen.

Die Rolle des Acetylchlorids ist bisher ebenfalls unklar. Wie Versuche zeigen, können stattdessen auch andere Acylchloride sowie stark aktivierte Chlorverbindungen, wie 4-Chlor-5-pyrimidincarbonitril, eingesetzt werden.

Ochiai und *Yamanaka*^{1, 2)} beschreiben die Einführung von Cyangruppen in den Pyrimidinkern mit Hilfe von Alkalicyanid in Gegenwart von Benzoylchlorid, ohne dessen Bedeutung bei dieser Reaktion zu erklären.

Zum Strukturbeweis von 1

Die Summenformel von 1 wurde durch Elementaranalysen und hochauflösende Massenspektrometrie zu C₁₀H₁₀N₆ bestimmt. Im IR-Spektrum (KBr) erkennt man typische Absorptionsbanden für NCH₃- (2830 cm⁻¹) und CN-Gruppen (2260 und 2240 cm⁻¹). Das in CDCl₃ aufgenommene NMR-Spektrum weist bei 2.7 und 2.8 ppm je ein Singulett entsprechend 6 und 4 Protonen auf, die den *N*-Methyl- bzw. *N*-Methylenprotonen zugeordnet werden. Eine vicinale Stellung aller Cyangruppen kann ausgeschlossen werden, da in diesem Fall ein wesentlich größerer Wert für die chemische Verschiebung der Ringprotonen zu erwarten wäre, desgleichen ein 2,2,6,6-Tetrasubstitutionsprodukt, welches für die *N*-Methylgruppen zwei Absorptionssignale zeigen müßte. Es verbleiben somit zwei Strukturmöglichkeiten: ein 2,2,3,3-Tetracyanderivat (1), bei dem sowohl die

¹⁾ E. *Ochiai* und H. *Yamanaka*, Chem. Pharm. Bull. 3, 175 (1955).

²⁾ H. *Yamanaka*, Chem. Pharm. Bull. 6, 638 (1958).

Methylen- als auch die Methylprotonen von den nächsten Cyangruppen durch jeweils vier Bindungen getrennt sind, und ein 2,2,5,5-Tetracyanderivat, bei dem die Anzahl der dazwischenliegenden Bindungen drei bzw. vier beträgt. Der Unterschied von nur 0.1 ppm in der Lage der CH₃- und CH₂-Absorptionen macht für die untersuchte Verbindung Struktur 1 wahrscheinlicher; ein Beweis gelang jedoch erst mit Hilfe von Solvolysereaktionen (s. u.).

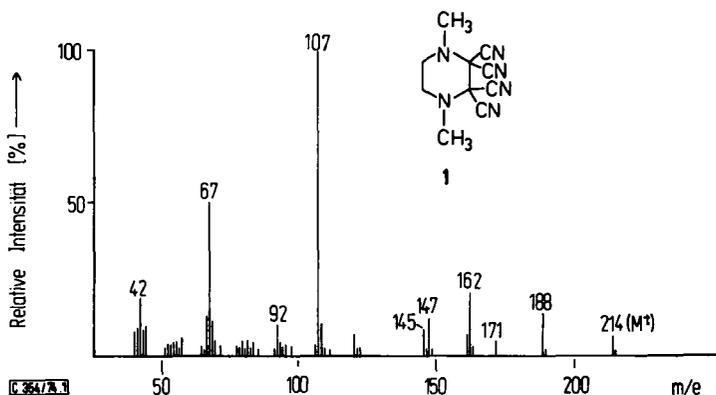
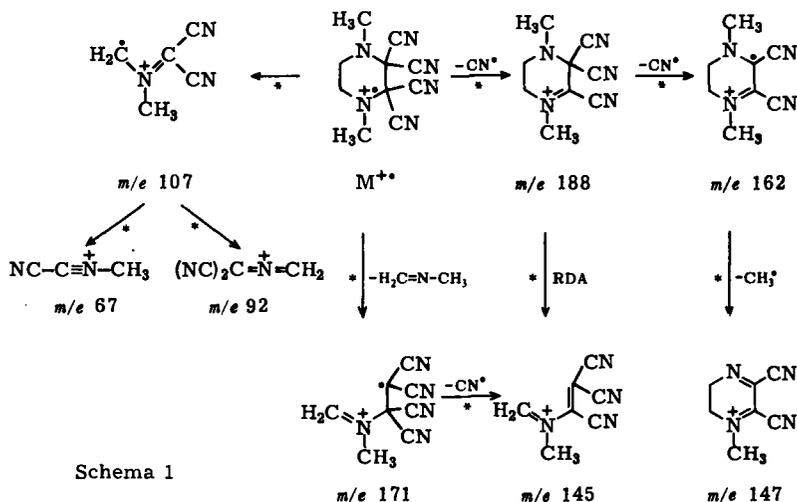


Abb. 1. Massenspektrum von 1 bei 70 eV



Auch aufgrund des Massenspektrums von 1 (Abb. 1) muß man eine geminale Anordnung der CN-Gruppen annehmen. Im Schema 1 sind die wichtigsten Fragmentierungen zusammengefaßt. Die Elementarzusammensetzung der Ionen wurde durch Hochozulösung, ihre Genese durch Messung der metastabilen Übergänge mittels Defokussierung be-

stimmt. Die bedeutendsten Primärprozesse sind α -Spaltungen^{3,4)}: eine davon führt unter Verlust eines CN-Radikals zu dem Ion m/e 188, eine andere unter Ringöffnung und nachfolgender Eliminierung von $\text{CH}_3\text{N}=\text{CH}_2$ bzw. Allylsplattung zu den Fragmenten m/e 171 bzw. m/e 107.

Solvolysereaktionen von 1

Ein endgültiger Strukturbeweis von 1 gelang mit Hilfe von Solvolysereaktionen. 1954 erhielten *Elvidge* und *Linstead*⁵⁾ bei der Umsetzung von Bernsteinsäuredinitril mit methanolischem Ammoniak 2,5-Diiminopyrrolidin, in welchem sich durch Behandeln mit Wasser bei Raumtemperatur eine Iminogruppe und in der Siedehitze beide Iminofunktionen durch Sauerstoff ersetzen lassen. In Analogie dazu addiert 1 in methanolischem Ammoniak zwei Moleküle NH_3 , und man erhält eine in allen üblichen Lösungsmitteln schwerlösliche Verbindung, der aufgrund der spektrometrischen Befunde die Struktur 2 zukommen muß.

Das in KBr aufgenommene IR-Spektrum zeigt typische Absorptionen für *N*-Methyl-, Imino- und Imidgruppen, jedoch keine Nitril-Banden. Die stärkste Stütze für die angegebene Struktur liefert das Massenspektrum (Abb. 2). Nach diesem kann die Möglichkeit eines Diamidino-dicyan-Derivats ausgeschlossen werden, da die bei einer solchen Struktur zu erwartenden Fragmente einfacher α -Spaltungen völlig fehlen. Stattdessen wird als wichtigste Fragmentierung der unter Wasserstoff-Umlagerung verlaufende Abbau eines Fünfringes zu dem Ion m/e 180 beobachtet. Von Bedeutung ist ferner das Fragment m/e 85, das auf eine 2,2,3,3-Tetrasubstitution des *N,N'*-Dimethylpiperazinringes hinweist.

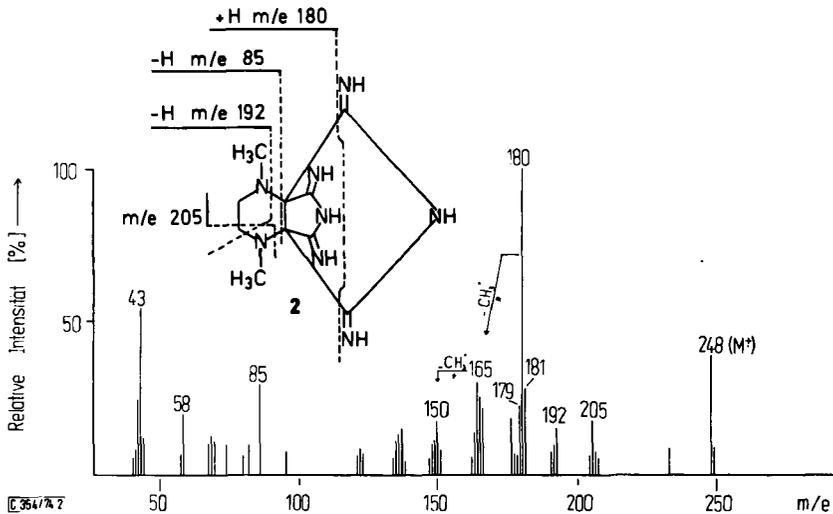


Abb. 2. Massenspektrum von 2 bei 70 eV

³⁾ K. Biemann, *Mass Spectrometry*, S. 185, McGraw-Hill, New York 1962.

⁴⁾ R. A. Saunders und A. E. Williams in: *Advances in Mass Spectrometry* (M. L. Mead, Ed.), Vol. 3, S. 681, Institute of Petroleum, London 1966.

⁵⁾ J. A. Elvidge und R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* 1954, 442.

Bei mehrstündigem Erhitzen von **2** in wäßriger Suspension wird eine der vier Iminogruppen zu >C=O hydrolysiert. Das Reaktionsprodukt konnte nicht ganz einheitlich isoliert, jedoch massenspektrometrisch eindeutig identifiziert werden.

Behandelt man **1** mehrere Tage mit Natriumäthylat bei Raumtemperatur, so erhält man in über 50proz. Ausbeute Verbindung **3**, deren Struktur sich von **2** ableitet: zwei Iminofunktionen sind durch Sauerstoff ersetzt.

Das Massenspektrum von **3** ist dem von **2** sehr ähnlich. Aus der Elementarzusammensetzung des Basispeaks m/e 180 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$) folgt, daß jeder der beiden Fünfringe ein Sauerstoffatom enthält und daß die Abspaltung eines Fünfringes im wesentlichen ohne Wasserstoff-Umlagerung erfolgt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und sind nicht korrigiert. IR-Spektren: Beckman-Gerät IR-20A. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: Varian-Geräte T-60A bzw. A-60 (TMS als innerer Standard mit $\delta = 0$ ppm). Massenspektren: Gerät AEI MS-9 (Direkteinlaß; Temperatur der Ionenquelle 180–240°C; Elektronenenergie 70 eV).

1,4-Dimethyl-2,2,3,3-piperazintetracarbonitril (1): Zu einer Suspension von 25 g (0.28 mol) CuCN in 120 g (1.66 mol) gereinigtem, trockenem DMF werden unter kräftigem Rühren bei Raumtemp. unter Ausschluß von Feuchtigkeit während 7 d tägl. 1.5 g (19.1 mmol) Acetylchlorid derart zugetropft, daß die Temp. 35°C nicht übersteigt. Danach fügt man das dreifache Vol. Wasser zu und schüttelt dreimal mit je 250 ml wasserfreiem Äther aus. Die Ätherphase wird filtriert und der Äther i. Vak. bei < 30°C abgezogen. Der Rückstand, ein gelbes bis orangefarbenes Öl, wird durch Zugabe von einigen Tropfen DMF und wenigen ml Wasser zur Kristallisation gebracht. Den kristallinen Niederschlag filtriert man ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 80°C. Rohausb. 2.55 g **1** (17% bez. auf CuCN). Farblose Nadelchen (aus Eisessig/Wasser), Schmp. 122–123°C.

IR (KBr): 3010, 2980, 2920, 2860 und 2830 (νCH_2 bzw. νCH_3), 2260 und 2240 (νCN), 1460 und 1446 cm^{-1} (δCH_2 bzw. δCH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.7$ (s, 2 CH_3) und 2.8 ppm (s, 2 CH_2). $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6$ (214.2) Ber. C 56.07 H 4.71 N 39.22
Gef. C 56.45 H 4.73 N 39.07 Mol.-Masse: Ber. 214.0967 Gef. 214.0969

7,9,10,12-Tetraimino-2,5-dimethyl-2,5,8,11-tetraaza[4.3.3]propellan (2): 0.3 g (1.4 mmol) **1** werden in 50 ml mit gasförmigem NH_3 gesätt. Methanol gelöst. Die Lösung läßt man 5 d bei Raumtemp. stehen. Danach wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 80°C getrocknet. Ausb. 0.32 g **2** (92%). Farblose, mikrokristalline Nadelchen (aus DMF/Wasser), Schmp. 295–300°C (Zers.).

IR (KBr): 3380 und 3260 (νNH), 2970, 2890, 2850 und 2820 (νCH_2 bzw. νCH_3), 1680 ($\nu\text{C}=\text{N}$), 1630 (wahrsch. $\nu\text{C}=\text{N}$) und 1570 cm^{-1} (mögl. δNH). $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_8$ (248.3) Ber. C 48.38 H 6.50 N 45.13
Gef. C 48.48 H 6.48 N 44.89 Mol.-Masse: Ber. 248.1501 Gef. 248.1499

7,10-Diimino-2,5-dimethyl-2,5,8,11-tetraaza[4.3.3]propellan-9,12-dion (3): 214 mg (1 mmol) **1**, in einer Lösung von 0.23 g (10 mmol) Natrium in 25 ml absol. Äthanol gelöst, läßt man verschlossen 7 d bei Raumtemp. stehen. Danach säuert man das Gemisch unter Eiskühlung mit Eisessig schwach an und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit wenigen ml Wasser versetzt, der kristalline

Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 80°C getrocknet. Ausb. 0.14 g **3** (55%).
Farblose, mikrokristalline Nadelchen (aus DMF/Wasser), Schmp. ab 270°C (Zers.).

IR (KBr): 3340 (ν NH), 2970, 2900 und 2820 (ν CH₂ bzw. ν CH₃), 1720 (ν C=O) und 1675 cm⁻¹ (ν C=N).

C₁₀H₁₄N₆O₂ (250.3) Ber. C 47.99 H 5.64 N 33.58

Gef. C 47.86 H 5.91 N 33.79 Mol.-Masse: Ber. 250.1178 Gef. 250.1177

[354/74]