

Umsetzungen *N*-substituierter Amidine mit Heterokumulenen, V¹⁾

Umsetzungen mit Isothiocyanaten und Isocyanaten

Gerhard Schwenker* und Rainer Kolb

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität (TH) Karlsruhe,
D-7500 Karlsruhe 1, Kaiserstraße 12*)

Eingegangen am 27. September 1974

*N*¹,*N*²-Dialkylsubstituierte Amidine (z. B. 1) reagieren mit Methylisothiocyanat bei Raumtemperatur zu Thiocarbamoylamidinen ohne intramolekulare Wasserstoffbrücke (z. B. 6), bei höheren Temperaturen zu cyclischen 1:2-Addukten (30–32). Aromatische Isothiocyanate führen zu Austauschprodukten (34–37), cyclische Amidine (15–17) geben dagegen Thiocarbamoylamidine (20, 26, 27) mit intramolekularen NH...N-Brücken infolge sterischer Entlastung um R². – Die Umsetzung *N*¹,*N*²-dialkylsubstituierter Amidine mit Isocyanaten führt in Gegenwart größerer Reste R² oder stark elektronenabziehender Substituenten R⁵ nur zu instabilen Carbamoylamidinen. Das intermediär entstehende Zwitterion (4) reagiert dann intramolekular zu Austauschprodukten oder unter Anlagerung eines Dipolarophils zu 1,3,5-Triazacyclohexanderivaten (46, 47, 51–54). Diese Produkte werden nicht gebildet, wenn R² (*tert*-C₄H₉) den Angriff an C-2 beträchtlich erschwert (43, 56) oder R² = CH₃ die Ausbildung einer besonders festen Wasserstoffbrücke begünstigt (55).

Reactions of *N*-Substituted Amidines with Heterocumulenes, V¹⁾

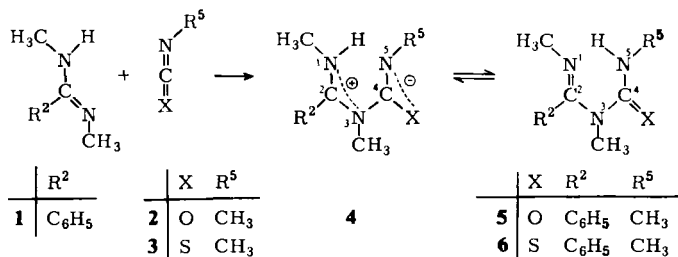
Reactions with Isothiocyanates and Isocyanates

*N*¹,*N*²-Dialkyl-substituted amidines (e. g. 1) react with methyl isothiocyanate at room temperature to give thiocarbamoylamidines (e. g. 6) without an intramolecular hydrogen bond, whereas at elevated temperatures cyclic 1:2-adducts (30–32) are formed. Aromatic isothiocyanates yield exchange products (34–37), whereas cyclic amidines (15–17) yield thiocarbamoylamidines (20, 26, 27) with intramolecular NH...N-bridges because of lower steric hindrance around R². – The reaction between *N*¹,*N*²-dialkyl-substituted amidines and isocyanates in the presence of larger groups R² or strongly electron-withdrawing groups R⁵ yields only instable carbamoylamidines. The zwitter-ion intermediate (4) then undergoes an intramolecular reaction to give exchange products or adds a dipolarophile to yield 1,3,5-triazacyclohexane derivatives (46, 47, 51–54). These products are not formed when attack on C-2 is rendered considerably more difficult by R² (*tert*-C₄H₉) (43, 56) or when R² = CH₃ favours the formation of a very strong hydrogen bond (55).

Bei der Umsetzung eines *N*¹,*N*²-dialkylierten Amidins, z. B. 1, mit einem mol Isocyanat oder Isothiocyanat, z. B. 2 oder 3, entsteht ein Zwitterion 4, das im einfachsten Fall durch Unprotonierung in ein Carbamoyl- bzw. Thiocarbamoylamidin 5 bzw. 6 übergeht.

*) Neue Anschrift: Pharmaz.-Chem. Institut der Universität Heidelberg, D-6900 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364.

¹⁾ IV. Mitteil.: R. Kolb und G. Schwenker, Tetrahedron Lett. 1972, 4699.



Bestimmte Carbamoylamidine wie z. B. **5**, zeigen in den IR-Spektren selbst $5 \cdot 10^{-3}$ M CCl_4 -Lösungen ungewöhnlich langwellig verschobene N–H-Valenzschwingungsbanden, die auf die Bildung intramolekularer H-Brücken schließen lassen. Andere Verbindungen, z. B. **6**, weisen demgegenüber bereits in 0.1 M Lösung völlig normale Bandenlagen auf, so daß hier keine intramolekularen H-Brücken vorhanden sein können²⁾. In anderen Fällen wiederum gelingt es nicht, Carbamoyl- bzw. Thiocarbamoylamidine als Reaktionsprodukte zu fassen.

Wir nehmen an, daß intramolekulare H-Brücken dann gebildet werden, wenn die hierzu notwendige ebene Konformation leicht gebildet werden kann, und daß insbesondere die sterischen Ansprüche des Substituenten R^2 sowie die Größe des Atoms X diese Möglichkeit begrenzen. Überschreitet die zur Einebnung notwendige Energie den Betrag, der durch die Brückenbildung gewonnen wird, so treten durch Verdrillung (wahrscheinlich um die Bindung C^2-N^3) nichtebene Konformere auf, deren Stabilität gegenüber der der brückengebundenen Verbindungen herabgesetzt ist. Es treten dann durch nucleophilen Angriff an C-2 Folgereaktionen ein. Auch solche Carbamoylamidine, die demnach intramolekulare H-Brücken bilden sollten, deren Rest R^5 jedoch einen stark elektronenabziehenden Charakter hat, reagieren mit überschüssigem Isocyanat oder Ausgangsamidin weiter. In diesen Fällen scheint das Zwitterion **4** im Gleichgewicht soweit begünstigt, daß Isocyanat oder Amidin als Dipolarophile in einer Cycloaddition³⁾ direkt an **4** als 1,4-Dipol angreifen können. Cycloadditionen dieser Art sind sowohl an trisubstituierten Amidinen als auch an Azomethinen bereits früher mehrfach beschrieben worden^{4–12)}.

Stabile, nicht brückengebundene Carbamoyl- und Thiocarbamoylamidine werden jedoch dann erhalten, wenn ein nucleophiler Angriff an C-2 durch den *tert*-Butylrest als R^2 erschwert wird. Hierfür ist wohl dessen Raumerfüllung ebenso verantwortlich wie sein +I-Effekt. Die im folgenden geschilderten Ergebnisse stützen diese Auffassungen.

²⁾ R. Kolb und G. Schwenker, Chem. Ber. **106**, 105 (1973).

³⁾ R. Huisgen, Angew. Chem. **80**, 329 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 321 (1968); R. Huisgen, in Topics in Heterocyclic Chemistry, S. 223, R. N. Castle Hrsg., Wiley-Interscience, New York 1969.

⁴⁾ N. A. Lange, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 2440 (1926).

⁵⁾ D. H. Clemens und W. D. Emmons, J. Org. Chem. **26**, 767 (1961).

⁶⁾ R. Huisgen, K. Herbig und M. Morikawa, Chem. Ber. **100**, 1107 (1967).

⁷⁾ R. Huisgen, M. Morikawa, K. Herbig und E. Brunn, Chem. Ber. **100**, 1094 (1967).

⁸⁾ W. Bartmann, Chem. Ber. **100**, 2938 (1967).

⁹⁾ A. F. Al-Sayyab, A. Lawson und J. O. Stevens, J. Chem. Soc. **B** **1968**, 411.

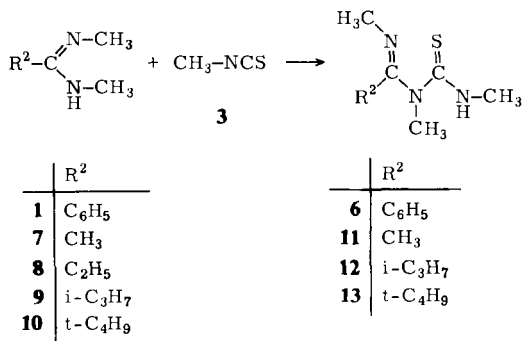
¹⁰⁾ R. Richter, Chem. Ber. **101**, 3002 (1968).

¹¹⁾ R. Richter und W. P. Trautwein, Chem. Ber. **102**, 931 (1969).

¹²⁾ R. Richter, Chem. Ber. **102**, 938 (1969).

1. Bildung von Thiocarbamoylamidinen, die bei Raumtemperatur stabil sind

N^1, N^2 -Dimethylbenzamidin (1), -acetamidin (7), -isobutyramidin (9) und -pivalamidin (10) setzen sich bei Raumtemperatur mit 1 mol Methylisothiocyanat (3) zu den entsprechenden Thiocarbamoylamidinen 6, 11, 12 und 13 um, die bei Raumtemperatur stabil sind und keine intramolekularen H-Brücken aufweisen (Tab. 1). Lediglich bei der Umsetzung des Propionamidins (8) läßt sich kein entsprechendes Produkt isolieren.



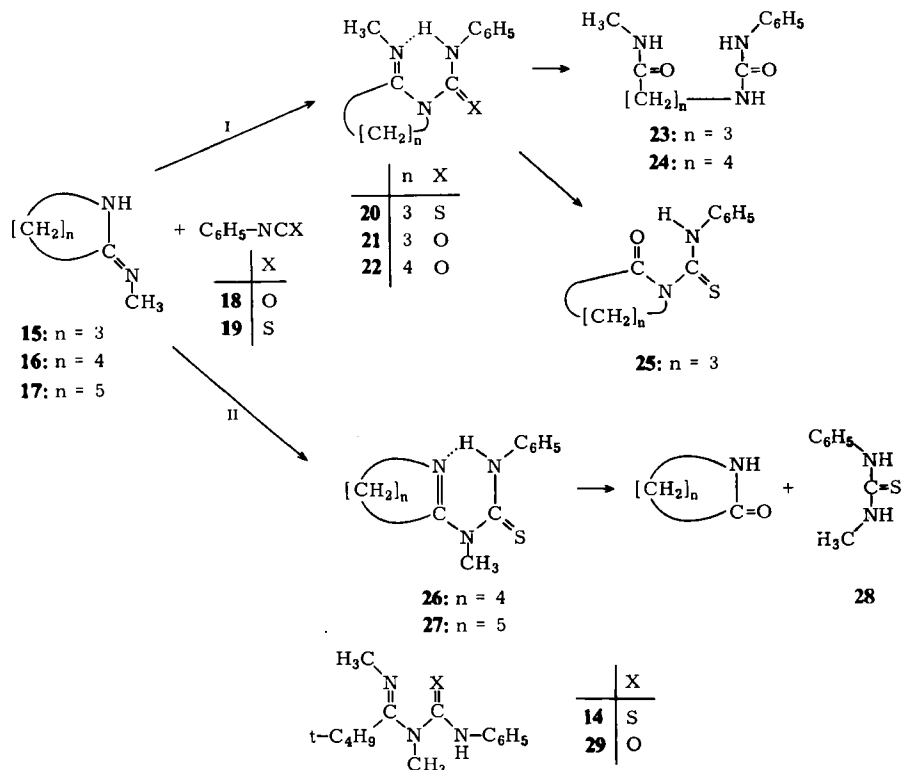
Tab. 1. Lage der NH- und ND-Valenzschwingungsbanden bei Thiocarbamoylamidinen ($c = 5 \cdot 10^{-2}$ M, CCl₄)

	R ²	R ⁵	$\nu\text{NH}(\text{cm}^{-1})$	$\nu\text{ND}(\text{cm}^{-1})$	
	6	C ₆ H ₅	CH ₃	3412	2532
	11	CH ₃	CH ₃	3445	2548
	12	i-C ₃ H ₇	CH ₃	3428	2540
	13	t-C ₄ H ₉	CH ₃	3428	2540
	14	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	3422	2533

2. Umsetzungen cyclischer Amidine mit Isocyanaten und Isothiocyanaten

Bei der Umsetzung von 2-Methylimino-1-azacycloalkanen 15–17 mit Phenylisothiocyanat (19) ist mit der Bildung zweier Isomere, abhängig vom Reaktionsort, zu rechnen. Aus 2-(Methylimino)pyrrolidin (15) entsteht 2-Methylimino-1-(phenylthiocarbamoyl)pyrrolidin (20), das durch verdünnte Säuren zu 1-(Phenylthiocarbamoyl)-2-pyrrolidon (25) hydrolysiert werden kann. Die Entschwefelung und Hydrolyse von 20 mit H₂O₂/KOH liefert das bekannte, früher unabhängig synthetisierte 4-(3-Phenylureido)buttersäuremethylamid (23)²⁾, das auch bei der Hydrolyse von 21, dem Sauerstoffanalogen von 20, entsteht. Im Falle der Homologen, 2-(Methylimino)piperidin (16) und 2-(Methylimino)perhydroazepin (17), ist der Reaktionsweg von der Ringgröße und von der Größe des Atoms X abhängig. Phenylisocyanat (18) setzt sich in absol. Äther mit 16 glatt zu 2-Methylimino-1-(phenylthiocarbamoyl)piperidin (22) um, das ein Ringhomologes von 21 ist und dessen Struktur durch unabhängige Synthese des Hydrolyseproduktes 24 bewiesen wurde.

Dagegen traten bei der Reaktion von **17** mit **18** unter verschiedenen Bedingungen immer ölige Gemische auf, die bei Trennversuchen nur Zersetzungsprodukte lieferten. Bei der Reaktion mit **19** treten ölige Gemische bereits bei Verwendung von **16** auf. Hier ließ sich jedoch das Thiocarbamoylamidin **26** chromatographisch abtrennen. Die Umsetzung von **17** mit **19** verlief dagegen glatt unter Bildung des Thiocarbamoylamidins **27**. Die Verbindungen **26** und **27** unterscheiden sich sowohl IR-spektroskopisch als auch chemisch deutlich von **20**. Sie sind weitgehend beständig gegen konz. Säuren und Laugen und ergeben erst nach 1 stdg. Kochen mit Salzsäure etwas 1-Methyl-3-phenylthioharnstoff (**28**), was für die homologen Strukturen mit Tetra- bzw. Pentamethylengruppen zwischen N-1 und C-2 spricht.



Alle beschriebenen cyclischen Carbamoyl- und Thiocarbamoylamidine zeigen so weitgehende Verschiebungen ihrer N–H-Banden im IR-Spektrum verdünnter Lösungen, daß auf das Vorliegen intramolekularer H-Brücken geschlossen wird.

In Tab. 2 sind anstelle der durch die C–H-Banden verdeckten N–H- die N–D-Valenzschwingungsbanden der deuterierten Verbindungen angegeben. Zur Berechnung der Wellenzahlen der νNH muß berücksichtigt werden, daß das Verhältnis $\nu\text{NH}/\nu\text{ND}$ bei starken Brücken von 1.37 bis auf etwa 1.30 fällt¹³⁾.

¹³⁾ V. v. Keussler und G. Rossmly, Z. Elektrochem. **60**, 136 (1956); vgl. jedoch: G. C. Pimentel und A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, W. H. Freeman, Reinhold Publ. Corp., New York 1960; R. C. Lord und R. E. Merrifield, J. Chem. Phys. **21**, 166 (1953).

Tab. 2. Verschiebungen der N–D-Valenzschwingungsbanden im IR- und des NH-Signals im NMR-Spektrum

	$\nu_{\text{ND}} (\text{cm}^{-1})$	$\Delta\nu_{\text{ND}} (\text{cm}^{-1})$	$\delta_{\text{NH}} (\text{ppm})$	$\Delta\delta_{\text{NH}} (\text{ppm})$
14	2533		6.1	
20	2140	393 *)	14.7	8.6 *)
26	2260	273 *)	13.0	6.9 *)
27	2240	293 *)	12.9	6.8 *)
29	2551		5.9	
21	2245	306 **)	12.75	6.8 **)
22	2190	361 **)	13.75	7.8 **)

*) Bezogen auf **14** (bei gleicher Konzentration verglichen).

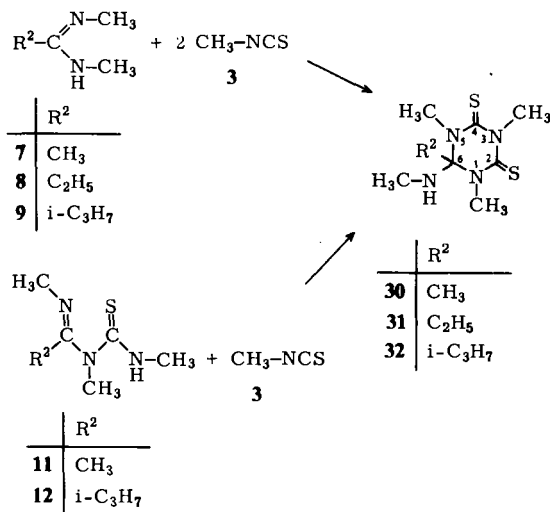
) Bezogen auf **29 (bei gleicher Konzentration verglichen).

Daß alle diese Verbindungen intramolekulare H-Brücken aufweisen, ist überraschend. Für das Carbamoylamidin **21** war dies bereits beschrieben worden²⁾, für **22** war die gegenüber **21** noch stärkere Brücke zu erwarten, das Auftreten einer intramolekularen Brücke in **20** sollte als Beweis unserer Auffassung dienen, daß in erster Linie sterische Gründe für die Möglichkeit einer H-Brückenbildung maßgebend sind, da hier die Drehbarkeit um die C^2-N^3 -Bindung weitgehend eingeschränkt ist und das Schwefelatom durch die Verringerung des Winkels $\text{C}^2\text{N}^3\text{R}^3$ von 120° auf etwa 108° sterisch entlastet wird. Die beabsichtigte Synthese der Ringhomologen von **20** mit $n = 4$ und $n = 5$ zur Untersuchung des Einflusses wachsender Verdrillungsmöglichkeit um C^2-N^3 und wachsender Winkel $\text{C}^2\text{N}^3\text{R}^3$ führte indes zu den isomeren Verbindungen **26** und **27**. Wie aus den IR-Spektren geschlossen werden muß, liegen auch diese Verbindungen als ebene Konformere mit intramolekularen H-Brücken vor. Als Begründung läßt sich jedoch hier lediglich noch das Argument anführen, daß die für eine intramolekulare Brücke notwendige und hier durch den Ringschluß fixierte *syn*-Anordnung von R^1 und R^2 (*E*-Form) in den anderen Fällen energetisch so ungünstig ist, daß durch ihre Bildung ein erheblicher Teil der Bildungsenergie der H-Brücke wieder verbraucht wird. Für eine eingeebene, intramolekular H-brückengebundene Struktur der cyclischen Thiocarbamoylamidine **20**, **26** und **27** spricht auch das Ausbleiben von Folgereaktionen, wie sie im weiteren beschrieben werden.

3. Bildung cyclischer 1 : 2-Addukte mit Methylisothiocyanat (3)

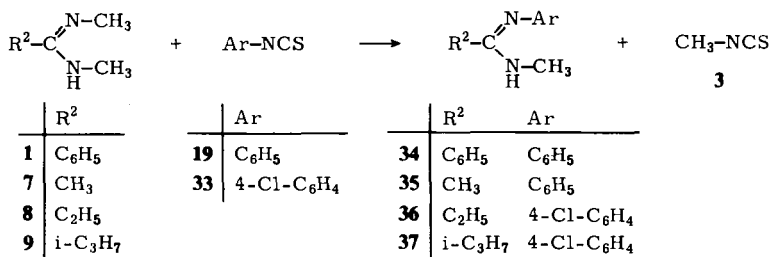
N^1,N^2 -Dimethylpropionamidin (**8**) setzt sich mit **3** bereits bei Raumtemperatur, seine Homologen **7** und **9** bei etwa 100°C leicht zu den entsprechenden 1,3,5-Triaza-2,4-cyclohexandithionen **30–32** um. **30** und **32** lassen sich auch durch Erwärmen der Thiocarbamoylamidine **11** und **12** mit 1 mol **3** erhalten. Das Pivalamidin **13** setzt sich mit überschüssigem **3** nicht weiter um. Die angegebenen Strukturen **30–32** werden durch das Auftreten nur eines Signals für die äquivalenten Methylprotonen an N-1 und N-5 im NMR-Spektrum gestützt. Auch die übrigen spektroskopischen Daten stehen in Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur.

Mit N^1,N^2 -Diäthylamidinen oder Äthylisothiocyanat sind analoge Addukte nicht zu erhalten.

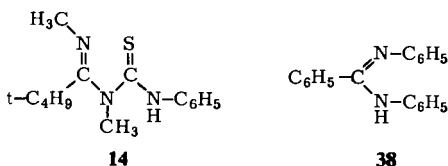


4. Bildung von Austauschprodukten mit Arylisothiocyanaten

Die *N*¹,*N*²-Dimethylamidine 1, 7–9 reagieren mit Phenylisothiocyanat (19) bzw. 4-Chlorphenylisothiocyanat (33) bei kurzem Erwärmen in einer Austauschreaktion zu den *N*²-Aryl-*N*¹-methylamidinen 34–37 und Methylisothiocyanat (3).



Die Produkte reagieren nicht miteinander weiter, doch setzt sich entstehendes 3 mit noch vorhandenem Ausgangsamidin um, was eine Verfolgung der Kinetik und eine Aussage über den Mechanismus erschwert. Sperrige Reste R², wie z. B. der *tert*-Butylrest, verhindern unter diesen Bedingungen eine Austauschreaktion, aus 10 entsteht mit 19 das stabile Thiocarbamoylamidin 14, was den Schluß zuläßt, daß die beobachteten Austauschreaktionen über intermediäre Amidin-Isouthiocyanat-Addukte verlaufen. Bei höherer Tem-

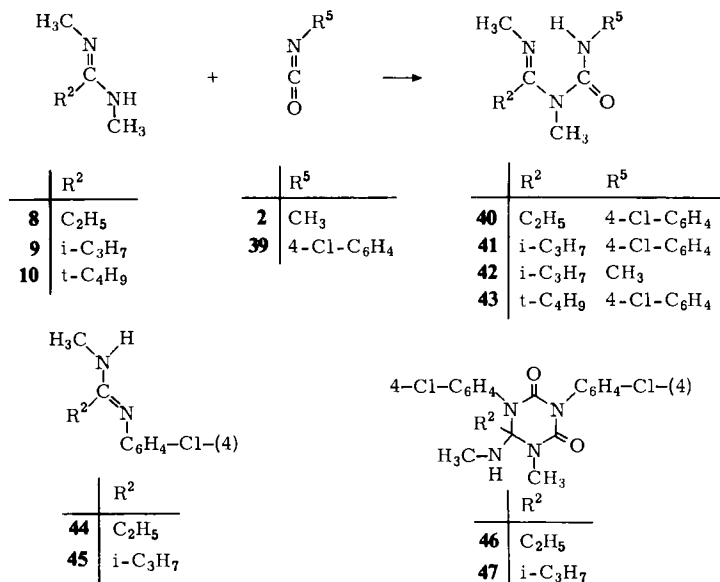


peratur lassen sich N^1 -Alkyl- N^2 -arylamidine mit Arylisothiocyanaten zu N^1, N^2 -Diarylamidinen umsetzen, wie die Reaktion von **34** mit überschüssigem **19** zu N^1, N^2 -Diphenylbenzamidin (**38**) zeigt.

N^1, N^1, N^2 -Trimethylsubstituierte Amidine bilden bei der Umsetzung mit Phenylisothiocyanat (**19**) bei Raumtemperatur ebenfalls Austauschprodukte. In diesem Fall weist die von uns untersuchte Kinetik der Reaktion¹⁾ auf einen intramolekularen, über einen viergliedrigen Ring verlaufenden Mechanismus hin.

5. Umsetzungen mit 4-Chlorphenylisocyanat (**39**)

Die Produkte der Reaktion von N^1, N^2 -Dimethylamidinen mit **39** sind abhängig von der Größe des Restes R^2 . Mit $R^2 = H, CH_3$ und C_6H_5 entstehen stabile Carbamoylamidine mit intramolekularer H-Brücke ($\nu_{NH} = 3000, 2810$ bzw. 2840 cm^{-1})²⁾. Auch das bei der Umsetzung von Dimethylpropionamidin (**8**) mit **39** entstehende Carbamoylamidin **40** weist eine starke intramolekulare H-Brücke auf ($\nu_{NH} = 2800\text{ cm}^{-1}$). Die Verbindung zersetzt sich jedoch bereits beim Umkristallisieren. Beim Stehenlassen des Reaktionsgemisches läßt sich das Austauschprodukt **44** und das 1 : 2-Addukt **46** isolieren. Versetzt man **8** mit 2 mol **39**, dann erhält man **46** in guten Ausbeuten.

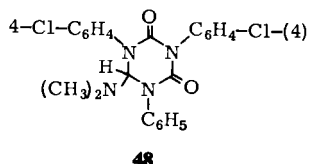


Der Verlauf der Umsetzung von N^1, N^2 -Dimethylisobutyramidin (**9**) mit **39** wurde unter verschiedenen Bedingungen in Tetrachlorkohlenstofflösung IR-spektrometrisch verfolgt. Bei der Umsetzung molarer Mengen Amidin und Isocyanat ($c = 0.02\text{ M}$) bildet sich zunächst das nicht brückengebundene Carbamoylamidin **41** ($\nu_{NH} = 3440\text{ cm}^{-1}$), das sich jedoch nicht isolieren läßt. Bei längerem Stehenlassen konzentrierterer Lösungen von **41** fällt das 1 : 2-Addukt **47** aus. Im IR-Spektrum der Mutterlauge lassen sich die Absorptionsbanden von Methylisocyanat (**2**) und die des Austauschproduktes **45** nach-

weisen. Das entstehende **2** setzt sich mit **9** zu **42** um, das bei höherer Temperatur jedoch rückgespalten wird. In diesem Falle greift das Ausgangsamidin **9** das 1:2-Addukt **47** unter Bildung von 2 mol **45** an, so daß nach 12stdg. Erhitzen in Tetrachlorkohlenstoff nur noch das Austauschprodukt **45** aufgefunden wird. Die beschriebenen Reaktionsabläufe werden durch folgende Befunde gestützt: 1 mol **9** reagiert mit 2 mol **39** in der Kälte fast quantitativ zum 1:2-Addukt **47**. Dieses ist in absol. Tetrachlorkohlenstoff stabil gegen 12stdg. Erhitzen. Setzt man jedoch ein weiteres mol **9** hinzu, dann erfolgt beim Erwärmen nucleophiler Angriff und vollständige Umsetzung zu je 2 mol **45** und **2**. Dagegen reagieren 2 mol **9** und 1 mol **39** rasch zum Carbamoylamidin **41**, gleichzeitig bilden sich aber auch die Austauschprodukte **45** und **2**, nach längerem Stehenlassen sind dies die einzigen Reaktionsprodukte, **47** wird unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.

*N*¹,*N*²-Dimethylpivalamidin (**10**) setzt sich mit **39** zum Carbamoylamidin **43** um, das keine intramolekulare H-Brücke aufweist und in keiner Weise weiterreagiert²⁾.

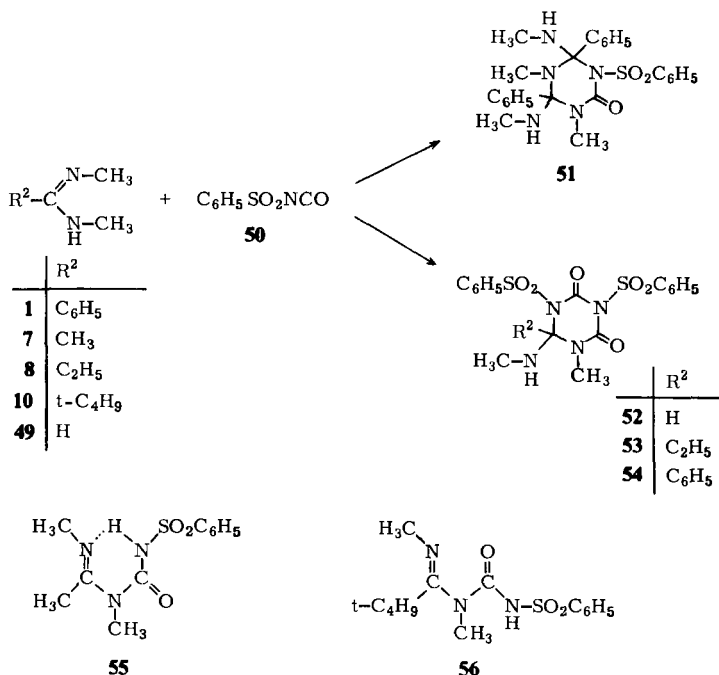
Die Struktur der cyclischen 1:2-Addukte wird durch die Übereinstimmung der IR-Daten von **46** und **47** mit denen des in der Literatur beschriebenen 1,3-Bis(*p*-chlorphenyl)-6-dimethylamino-5-phenyl-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandions (**48**)¹⁰⁾, das Fehlen der Amid-II-Bande und die NMR-Daten gestützt.



6. Umsetzungen mit Benzolsulfonylisocyanat (**50**)

Die Reaktion von *N*¹,*N*²-Dimethylamidinen mit **50** zu 1:1-, 1:2-, bzw. 2:1-Addukten ist in starkem Maße von der Größe und dem elektronischen Verhalten des Substituenten *R*² abhängig. Während Dimethylformamidin **49** und Dimethylpropionamidin **8** die 1:2-Addukte **52** bzw. **53** bilden, läßt sich bei der Umsetzung von Dimethylbenzamidin **1** je nach Arbeitsweise das 1:2-Addukt **54** oder das 2:1-Addukt **51** isolieren. Die Umsetzung von Dimethylacetamidin **7** mit einem beliebigen Überschuß von **50** führt dagegen nur zum Carbamoylamidin **55** als 1:1-Addukt, das mit einer Verschiebung des Schwerpunktes der νNH im IR-Spektrum bis 2720 cm⁻¹ (νND = 2120 cm⁻¹) die bisher stärkste intramolekulare H-Brücke in der Reihe der Carbamoylamidine aufzuweisen scheint. Dimethylpivalamidin **10** liefert dagegen das 1:1-Addukt **56**, das keine intramolekulare H-Brücke zeigt.

Es ist bemerkenswert, daß hier nur noch mit *R*² = CH₃ ein 1:1-Addukt mit intramolekularer H-Brücke gefunden wird. Diese Größe ist für *R*² anscheinend optimal. Zwar konnte bei der Umsetzung mit 4-Chlorphenylisocyanat (**39**) auch für *R*² = C₂H₅ noch das intramolekular brückengebundene Carbamoylamidin beobachtet werden, jedoch zeigt dessen thermische Empfindlichkeit, daß hier der energetische Gewinn durch die Brückenbildung infolge der Pressung der Substituenten am eingebeugten Molekül nahezu aufgezehrt ist. Mit *R*² = H ist die energetische Stabilisierung durch die



intramolekulare H-Brücke geringer, was in anderen Beispielen aus einer geringeren Verschiebung der νNH entnommen werden kann und auf den mangelnden Stützeffekt des kleinen H-Atoms gegenüber der CH_3 -Gruppe zurückgeführt wurde²⁾. Der Phenylrest als R^2 erleichtert im Gegensatz zum *tert*-Butylrest einen nucleophilen Angriff an C-2 des intermediär entstehenden 1 : 1-Adduktes, weshalb mit Benzolsulfonylisocyanat (**50**) hier auch im Falle des sonst 1 : 1-Adduktes bildenden **1** nur Cyclo-Addukte gefunden werden, und zwar nicht nur ein 1 : 2-Addukt **54**, sondern auch ein 2 : 1-Addukt **51**.

Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer IR-Gitterspektrometer Mod. 257 an 0.05 m CCl_4 -Lösungen aufgenommen. Soweit stärkere Verschiebungen der νNH bzw. νND festgestellt wurden, wurde in Verdünnungsreihen die Konzentrationsunabhängigkeit der Bandenlagen gesichert. – Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem JEOL NMR-Spektrometer JNM-MH-60 Mark II an etwa 3–4proz. Lösungen in CCl_4 , soweit im Text nichts anderes angegeben ist. Die Signallagen sind nicht auf unendlich verdünnte Lösungen extrapoliert. – Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – Zum Deuterieren wurden die Substanzen in CCl_4 gelöst und mit etwa dem gleichen Volumen D_2O kräftig geschüttelt. Nach dem Absetzen wurde die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet.

Allgemeine Herstellungsvorschrift für Thiocarbamoylamidine

Zu einer Lösung von 10 mmol des Amidins in 10 ml absol. Äther läßt man unter Rühren und Kühlung 10 mmol des Isothiocyanats in 10 ml absol. Äther tropfen. Nach 12stdg. Stehenlassen

saugt man die abgeschiedenen Kristalle ab und kristallisiert um. Die angegebenen Schmelzpunkte sind Zersetzungspunkte und variieren etwas mit der Aufheizgeschwindigkeit. Die Verbindungen der Tab. 3 sind im Kühlschrank monatelang stabil.

Tab. 3. Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysen der dargestellten *N*¹-(Thiocarbamoyl)amidine

Name	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	N
6 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Dimethyl- <i>N</i> ¹ -(methylthiocarbamoyl)benzamidin	93 (Äther)	85	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ S (221.3)	Ber. 59.71 Gef. 59.58	6.83 6.86	18.99 18.79
11 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Dimethyl- <i>N</i> ¹ -(methylthiocarbamoyl)acetamidin	121 (Äther)	85	C ₆ H ₁₃ N ₃ S (159.3)	Ber. 45.27 Gef. 45.29	8.23 8.14	26.40 26.84
12 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Dimethyl- <i>N</i> ¹ -(methylthiocarbamoyl)isobutyramidin	96 (Äther)	85	C ₈ H ₁₇ N ₃ S (187.3)	Ber. 51.31 Gef. 51.04	9.15 9.17	22.44 21.84
13 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Dimethyl- <i>N</i> ¹ -(methylthiocarbamoyl)pivalamidin	125 (CHCl ₃ / Äther)	95	C ₉ H ₁₉ N ₃ S (201.3)	Ber. 53.70 Gef. 53.81	9.52 9.42	20.88 20.81
14 <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -Dimethyl- <i>N</i> ¹ -(phenylthiocarbamoyl)pivalamidin	96 (CH ₂ Cl ₂ / Äther)	60	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ S (263.4)	Ber. 63.85 Gef. 63.98	8.04 8.01	15.79 15.85

Umsetzungen der 2-Methylimino-1-azacycloalkane (15–17) mit Phenylisocyanat und Phenylisothiocyanat

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol des 2-Methylimino-1-azacycloalkans werden in 10 ml absol. Äther oder Aceton gelöst und unter Rühren mit 10 ml des Heterokumulens in 10 ml absol. Äther versetzt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und aus Ligroin umkristallisiert. Ölig anfallende Gemische werden nach Abziehen des Lösungsmittels auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit Hexan eluiert.

2-Methylimino-1-(phenylthiocarbamoyl)pyrrolidin (20): Schmp. 86°C, Ausb. 90%.

C₁₂H₁₅N₃S (233.3) Ber. C 61.78 H 6.48 N 18.02 Gef. C 61.93 H 6.58 N 17.94

2-Methylimino-1-(phenylcarbomoyl)piperidin (22): Schmp. 91°C, Ausb. 85%.

C₁₃H₁₇N₃O (231.3) Ber. C 67.50 H 7.41 N 18.17 Gef. C 67.67 H 7.37 N 18.14

2-(1-Methyl-3-phenylthioureido)-3,4,5,6-tetrahydropyridin (26): Schmp. 98°C, Ausb. 45%.

C₁₃H₁₇N₃S (247.4) Ber. C 63.14 H 6.93 N 16.99 Gef. C 63.07 H 6.97 N 16.95

2-(1-Methyl-3-phenylthioureido)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepin (27): Schmp. 106°C, Ausb. 80%.

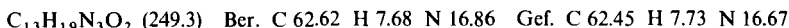
C₁₄H₁₉N₃S (261.4) Ber. C 64.34 H 7.33 N 16.08 Gef. C 64.44 H 7.48 N 15.91

Hydrolyse und Entschwefelung von 20: 1.17 g (5.0 mmol) **20** in 10 ml 5proz. Kalilauge werden mit 2 Tropfen 30proz. Wasserstoffperoxid versetzt und einige min gekocht. Die erkaltete Lösung wird mit Salzsäure angesäuert und der entstehende Niederschlag von 4-(3-Phenylureido)buttersäure-methylamid (**23**) mehrfach aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 180°C²). Ausb. 30%.

Hydrolyse von 20: 1.17 g (5.0 mmol) **20** werden in 10 ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von einigen Tropfen konz. Salzsäure unter Rühren und Rückfluß 1 h gekocht. Die heiß filtrierte Lösung scheidet beim Erkalten Kristalle von 1-(Phenylthiocarbamoyl)-2-pyrrolidin (**25**) ab, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 99°C, Ausb. 60%.

C₁₁H₁₂N₂OS (220.3) Ber. C 59.93 H 5.49 N 12.72 Gef. C 60.21 H 5.44 N 12.56

Hydrolyse von 22: 1.12 g (5.0 mmol) **22** werden in 10 ml Wasser suspendiert und 1 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung scheidet Kristalle von 5-(3-Phenylureido)valeriansäure-methylamid (**24**) ab, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 232°C, Ausb. 60%.



24 wurde auch in folgender Weise dargestellt: 2.4 g (10 mmol) 5-(3-Phenylureido)valeriansäure werden in einer Lösung von 0.4 g (10 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser gelöst, dann wird gegen Phenolphthalein neutralisiert, zur Trockene eingedampft, das zurückbleibende Natriumsalz gut getrocknet, mit 2.0 g (30 mmol) Methylamin-hydrochlorid verrieben und 1 h auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verrieben und der Rückstand mehrmals aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 232°C, Ausb. 15%. Das so gewonnene **24** stimmt in Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem Hydrolyseprodukt von **22** überein.

Hydrolyse von 26 und 27: 10 mmol **26** bzw. **27** werden in 10 ml 10proz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung scheidet nach dem Erkalten eine geringe Menge 1-Methyl-3-phenylthioharnstoff (**28**) ab, der mit einer authent. Probe identisch ist. Daneben liegen große Mengen **26** bzw. **27** unverändert vor.

Allgemeine Herstellungsvorschrift für 1,3,5-Trimethyl-6-methylamino-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandithione: 1.00 mol Amidin wird mit 2.00 mol Methylisothiocyanat im Ölbad 5 min auf 100–120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man Äther zu, worauf die gesamte Masse augenblicklich erstarrt. Es kann auch 1.00 mol eines Thiocarbamoylamidins mit 1.00 mol Methylisothiocyanat in gleicher Weise umgesetzt werden.

Tab. 4. Schmelzpunkte, Ausbeuten und Analysen der dargestellten 1,3,5-Triaza-2,4-cyclohexandithione

	-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandithion	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
30	1,3,5,6-Tetramethyl-6-methylamino-	139 (CHCl ₃ / Äther)	95	C ₈ H ₁₆ N ₄ S ₂ (232.4)	Ber. 41.37 6.94 24.13 Gef. 41.58 6.97 23.84
31	6-Äthyl-1,3,5-trimethyl-6-methylamino-	135 (CH ₂ Cl ₂ / Äther)	95	C ₉ H ₁₈ N ₄ S ₂ (246.4)	Ber. 43.89 7.37 22.75 Gef. 44.08 7.42 22.20
32	6-Isopropyl-1,3,5-trimethyl-6-methylamino-	160 (CHCl ₃ / Äther)	95	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ S ₂ (260.4)	Ber. 46.14 7.75 21.53 Gef. 46.24 7.71 21.30

Austauschreaktionen

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 10 mmol des Amidins in 10 ml Benzol tropft man unter Rühren 10 mmol des Isothiocyanats. Das Reaktionsgemisch wird dann ½ h zur Vervollständigung der Reaktion auf dem Wasserbad erwärmt. Die entstehenden Arylamidine werden entweder nach Abziehen des Lösungsmittels durch Kristallisation oder durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Lösung gewonnen. Die Ausbeuten sind nahezu quantitativ.

a) *N*¹,*N*²-Dimethylbenzamidin (**1**) mit Phenylisothiocyanat: *N*¹-Methyl-*N*²-phenylbenzamidin (**34**): Schmp. 134°C, Lit.¹⁴⁾ 134°C.

b) *N*¹,*N*²-Dimethylacetamidin (**7**) mit Phenylisothiocyanat: *N*¹-Methyl-*N*²-phenylacetamidin (**35**): Schmp. 118°C (Pikrat), Lit.¹⁵⁾ 116–118°C.

¹⁴⁾ H. v. Pechmann, Ber. Deut. Chem. Ges. **28**, 2371 (1895).

c) *N*¹,*N*²-Dimethylpropionamidin (**8**) mit 4-Chlorphenylisothiocyanat: *N*²-(4-Chlorphenyl)-*N*¹-methylpropionamidin (**36**): Schmp. 89°C (Äther).

C₁₀H₁₃ClN₂ (196.7) Ber. C 60.07 H 6.66 N 14.24 Gef. C 60.48 H 6.62 N 13.98

d) *N*¹,*N*²-Dimethylisobutyramidin (**9**) mit 4-Chlorphenylisothiocyanat: *N*²-(4-Chlorphenyl)-*N*¹-methylisobutyramidin (**37**): Schmp. 128°C (Äther).

C₁₁H₁₅ClN₂ (210.7) Ber. C 62.70 H 7.17 N 13.29 Gef. C 63.55 H 7.21 N 13.28

e) Methyl-*N*²-phenylbenzamidin (**34**) mit Phenylisothiocyanat: 1.00 mol **34** wird mit 1.00 mol Phenylisothiocyanat 30 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fällt *N*¹,*N*²-Diphenylbenzamidin (**38**) aus, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 145°C, Lit.¹⁵⁾ 145°C. **38** wird auch beim Erhitzen von *N*¹,*N*²-Dimethylbenzamidin (**1**) mit überschüssigem Phenylisothiocyanat erhalten.

Tab. 5. Spektroskopische Daten der 1,3,5-Triazacyclohexanderivate

	IR (CCl ₄) (cm ⁻¹)	NMR (CCl ₄) δ (ppm)
30	1488, 1323, 1093	1.49 s (3); 2.26 s (3 + 1); 3.37 s (6); 3.98 s (3)
31	1495, 1330, 1087	0.86 t (3); 1.90 q (2); 2.30 s (3 + 1); 3.43 s (6); 4.11 s (3)
32	1488, 1337, 1087	0.90 s (3); 1.00 s (3); 2.27 br (3 + 1); 3.38 s (6); 3.95 s (3)
	IR (KBr) (cm ⁻¹)	NMR ([D ₆]DMSO) δ (ppm)
46	1705, 1660	0.93 t (3); 1.54 m (2); 2.25 d (3); 2.82 s (3); 7.40 m (8)
47	1705, 1660	1.09 m (7); 2.77 s (3); 2.81 s (3); 7.40 m (8)
48	1705, 1660	
51	1659, 1635	2.60 s (3); 2.70 s (6); 2.95 s (3); 7.15 m (5); 7.35 m (10)
52	1703, 1652	2.74 s (1); 3.01 s (3); 3.08 s (3); 7.65 m (10); 8.93 s (1)
53	1660, 1630	1.20 t (3); 2.97 s (3); 3.17 s (3); 3.68 q (2); 7.90 m (10)
54	1659, 1632	2.65 s (3); 2.78 s (3); 7.4 m (15); 10.2 br (1)

Umsetzung von *N*¹,*N*²-Dimethylpropionamidin (**8**) mit 4-Chlorphenylisocyanat (**39**): 1.0 g (10 mmol) **8** in 10 ml absol. Methylenchlorid werden langsam unter Rühren und Kühlung mit einer Lösung von 1.54 g (10 mmol) **39** in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand kristallisiert in der Kälte, läßt sich aber nicht umkristallisieren oder umfällen. Das IR-Spektrum weist diese Verbindung als wasserstoffbrücken-gebundenes *N*¹-(4-Chlorphenylcarbonyl)-*N*¹,*N*²-dimethylpropionamidin (**40**) aus.

IR (CCl₄): 2800 (NH); 2170 (ND); 1693 (Amid I); 1638 (C = N); 1542 cm⁻¹ (Amid II).

C₁₂H₁₆ClN₃O (253.7) Ber. C 56.81 H 6.35 Gef. C 57.12 H 6.50

40 zersetzt sich in wenigen Tagen. Läßt man eine konzentrierte Lösung mehrere Tage stehen, scheidet sich ein kristalliner Niederschlag von 6-Äthyl-3,5-bis(4-chlorphenyl)-1-methyl-6-methyl-amino-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandion (**46**) ab. Aus dem nach längerem Stehenlassen an der Luft verbleibenden Rückstand der Lösung kristallisiert *N*²-(4-Chlorphenyl)-*N*¹-methylpropionamidin (**44**) aus.

Eine bessere Methode zur Herstellung von **46** ist die Umsetzung von 0.50 g (5.0 mmol) **8** mit 1.53 g (10 mmol) **39** in 20 ml absol. Äther. Der kristalline Niederschlag wird aus CHCl₃/CCl₄ umkristallisiert. Schmp. 170°C, Ausb. 1.73 g (85%).

C₁₉H₂₀Cl₂N₄O₂ (407.3) Ber. C 56.03 H 4.95 N 13.76 Gef. C 54.75 H 4.60 N 14.13

¹⁵⁾ W. Dymek, Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, Sect. AA **9**, 53 (1954) [C. A. **51**, 4978a (1957)].

¹⁶⁾ Org. Syn., Hrsg. R. S. Schneider, Vol. **31**, 48 (1951); Coll. Vol. IV, 383 (1963).

Umsetzungen von N¹,N²-Dimethylisobutyramidin (9) mit 4-Chlorphenylisocyanat (39)

a) 3,5-Bis(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-1-methyl-6-methylamino-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandion (47): 0.57 g (5.0 mmol) **9** und 1.54 g (10 mmol) **39** werden in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach 24 h wird das abgeschiedene Kristallpulver abgesaugt und aus Methylchlorid/Hexan umkristallisiert. Schmp. 160°C, Ausb. 80%.

IR (CCl₄): 3371 (NH); 1712, 1672 (Amid I); 1491 cm⁻¹.

C₂₀H₂₂Cl₂N₄O₂ (421.3) Ber. C 57.01 H 5.26 N 13.30 Gef. C 56.85 H 5.23 N 13.05

b) 0.57 g (5.0 mmol) **9** und 0.77 g (5.0 mmol) **39** werden in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Dem Reaktionsgemisch werden Proben entnommen, die mit Tetrachlorkohlenstoff auf das 25fache Volumen verdünnt, IR-spektroskopisch untersucht und mit authent. Material (außer Verb. **41**) verglichen werden.

Die erste Probe kurz nach Reaktionsbeginn zeigt noch sehr wenig Isocyanat und kein Ausgangsamidin **9** mehr. Es tritt dafür ein der Verbindung **43** sehr ähnliches Spektrum mit folgenden Banden auf: 3440 (NH); 1692 (Amid I); 1655 (C=N); 1491, 1399 cm⁻¹, das dem N¹-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-N¹,N²-dimethylisobutyramidin (**41**) zukommt. Nach 24stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. fällt bereits **47** aus, und die Banden des Carbamoylamidins **41** erscheinen nur noch schwach. Dafür treten starke Banden bei 3488 (NH); 1634 (C=N) und 1485 cm⁻¹ auf, die **45** zuzuordnen sind. Daneben weisen die Banden bei 3472 (NH) und 1679 cm⁻¹ (Amid I) auf das Vorliegen von N¹,N²-Dimethyl-N¹-(methylcarbamoyl)isobutyramidin (**42**) hin. Nach 1stdg. Erhitzen der Reaktionslösung auf 80°C sind die Absorptionsbanden von **41** völlig verschwunden, während 250 mg **47** ausgefallen sind. Die Banden des Amidins **45** sind jetzt stark, die von **42** schwächer ausgeprägt. Daneben treten Absorptionen bei 2282 und 2255 cm⁻¹ auf, die dem entstehenden Methylisocyanat zuzuordnen sind. Nach 24stdg. Erhitzen auf 80°C wird das reine Spektrum von **45** beobachtet. Eindampfen der Lösung und Kristallisation des Rückstandes aus Äther/Petroläther ergibt 0.60 g (45%) **42**, Schmp. 128°C. In stark verdünnten Lösungen (0.002 M) ist die Verbindung **41** lange Zeit beständig. Erst beim Erwärmen treten Austauschprodukte auf.

c) 1.14 g (10 mmol) **9** und 0.77 g (5.0 mmol) **39** werden in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zusammengeben der Komponenten liegen **41** (3440 cm⁻¹ und unverändertes **9** (3482 cm⁻¹) vor. Daneben können bereits die Banden der Austauschprodukte **45** (1485 cm⁻¹) und **42** (3472 cm⁻¹) beobachtet werden. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. liegen nur noch **45** und **42** vor.

d) Wird **47** 12 h in Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluß erhitzt, dann lassen sich über 95% der Substanz unverändert zurückgewinnen. In der Lösung können geringe Mengen an **45** und **39** nachgewiesen werden.

Erhitzt man 0.42 g (1.00 mmol) **47** mit 0.11 g (1.00 mmol) **9** in Tetrachlorkohlenstoff 12 h unter Rückfluß, dann zeigt die Lösung nach dem Erkalten das reine Spektrum von **45**.

Umsetzungen mit Benzolsulfonylisocyanat

Allgemeine Arbeitsvorschrift für 1:2-Addukte: 5.0 mmol Amidin in 80 ml absol. Äther werden langsam unter starkem Rühren zu einer Lösung von 1.83 g (10 mmol) Benzolsulfonylisocyanat gegeben. Der sofort ausfallende Niederschlag wird nach mehrstdg. Stehenlassen abgesaugt, mit Methylchlorid kurz gewaschen und aus CH₂Cl₂/CCl₄ umkristallisiert.

1-Methyl-6-methylamino-3,5-bis(phenylsulfonyl)-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandion (**52**), Schmp. 175°C, Ausb. 95%.

C₁₇H₁₈N₄O₆S₂ (438.5) Ber. C 46.58 H 4.14 N 12.78 Gef. C 46.08 H 4.15 N 12.82

6-Äthyl-1-methyl-6-methylamino-3,5-bis(phenylsulfonyl)-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandion (**53**), Schmp. 135°C, Ausb. 95%.

C₁₉H₂₂N₄O₆S₂ (466.4) Ber. C 48.93 H 4.75 N 12.01 Gef. C 49.02 H 4.81 N 12.14

1-Methyl-6-methylamino-6-phenyl-3,5-bis(phenylsulfonyl)-1,3,5-triaza-2,4-cyclohexandion (**54**), Schmp. 148 °C, Ausb. 95 %.

$C_{23}H_{23}N_4O_6S_2$ (514.6) Ber. C 53.69 H 4.31 N 10.89 Gef. C 53.96 H 4.44 N 10.88

1,5-Dimethyl-4,6-bis(methylamino)-4,6-diphenyl-3-phenylsulfonyl-1,3,5-triaza-2-cyclohexanon (**51**): Zu einer Lösung von 1.48 g (10 mmol) **1** gibt man unter starkem Rühren 0.92 g (5.0 mmol) Benzolsulfonylisocyanat in 20 ml absol. Äther. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird abgesaugt, mit viel Äther gewaschen und aus $CHCl_3/CCl_4$ umkristallisiert. Schmp. 146 °C, Ausb. 90 %.

$C_{25}H_{29}N_5O_3S$ (479.6) Ber. C 62.62 H 6.10 N 14.61 Gef. C 62.59 H 5.94 N 14.82

N¹,N²-Dimethyl-N¹-(phenylsulfonylcarbamoyl)acetamidin (**55**): 0.86 g (10 mmol) *N¹,N²-Dimethylacetamidin* (**7**) in 80 ml absol. Äther werden unter Rühren zu 1.83 g (10 mmol) Benzolsulfonylisocyanat in 20 ml absol. Äther getropft. Der entstehende Niederschlag wird mit Äther gewaschen und aus Methylenchlorid umkristallisiert. Schmp. 154 °C, Ausb. 80 %.

$C_{11}H_{15}N_3O_3S$ (269.3) Ber. C 49.06 H 5.61 N 15.60 S 11.91

Gef. C 49.19 H 5.48 N 15.94 S 11.92

Läßt man andere Mengen (**5**; 20 mmol) **7** mit Benzolsulfonylisocyanat in Ätherlösungen verschiedener Konzentrationen reagieren, so wird trotzdem **55** isoliert.

N¹,N²-Dimethyl-N¹-(phenylsulfonylcarbamoyl)pivalamidin (**56**): Darstellung analog **55**. Schmp. 164 °C (CH_2Cl_2 /Äther), Ausb. 80 %.

$C_{14}H_{21}N_3O_3S$ (311.4) Ber. C 54.00 H 6.80 N 13.49 Gef. C 52.60 H 7.30 N 13.63

[391/74]