

Ein ungewöhnliches Amidin durch Ugi-Reaktion mit *N*-Methylhydroxylamin

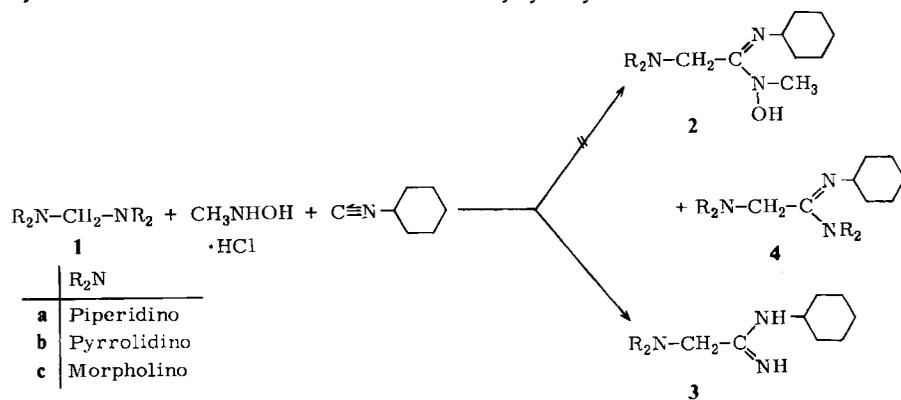
Dietrich Moderhack

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstr. 55, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 17. Februar 1977

Die Herstellung von α -Aminoamidinen durch Anwendung der Titelreaktion¹⁾ ist seit Anfang der 60er Jahre bekannt²⁾ und in der Folgezeit auf *N*-Alkylhydroxylamine ausgedehnt worden³⁾. Bei allen bisherigen Versuchen war stets die gleiche Base als Carbiminium-Bildner und als nucleophiler Partner bei der α -Addition an den Isonitrilkohlenstoff verwendet worden.

Zur Klärung der Frage, ob auch α -Aminoamidine mit verschiedenen Aminkomponenten erhältlich seien, wurden Dipiperidinomethan (**1a**), *N*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid und Cyclohexylisocyanid im molaren Verhältnis 1:1:1 umgesetzt. Da der große Basizitätsunterschied von Piperidin und Hydroxylamin eine weitgehende Umaminierung von **1a** bedingt, wurde ein dieser Mischung vergleichbarer Ansatz aus **1a**, Bis(*N*-hydroxy-*N*-methylamino)methan⁴⁾, Piperidin-hydrochlorid und dem Isonitril (Verhältnis 1:1:2:2) ebenfalls untersucht. Tatsächlich war das Reaktionsverhalten in beiden Fällen parallel; die Zusammensetzung der resultierenden Amidingemische hingegen überraschte: Außer dem erwarteten, relativ hohen Anteil an **4a**⁵⁾ wurde nicht das reguläre *N*-Hydroxyamidin **2a** gefaßt, sondern die um CH₂O ärmere Verbindung **3a**. Die Bildung dieses Amidintyps wurde daraufhin auch bei Verwendung von Pyrrolidin und Morpholin beobachtet⁶⁾; sie findet ihre formale Entsprechung in der bereits mitgeteilten Ugi-Synthese von Iminodicarbonsäureamiden mit *N*-Alkylhydroxylaminen⁷⁾.



¹⁾ G. Gokel, G. Lüdke und I. Ugi, Four-Component Condensations and Related Reactions, in *I. Ugi, Isonitrile Chemistry*, S. 145–199, Academic Press, New York and London 1971.

²⁾ ^{2a)} AB Astra, Södertälje, Schweden (Erf. I. Ugi und C. Steinbrückner), D. A. S. 1103337 (30. März 1961) [Chem. Zentralbl. 1961, 18503; C. A. 57, 12503 (1962)]. – ^{2b)} J. W. McFarland, J. Org. Chem. 28, 2179 (1963).

³⁾ D. Moderhack, G. Zinner und W. Heuer, Z. Chem. 15, 55 (1975).

⁴⁾ G. Zinner und W. Kliegel, Chem. Ber. 99, 2686 (1966).

⁵⁾ Vgl. G. Zinner, D. Moderhack und W. Heuer, Chem.-Ztg. 98, 112 (1974).

⁶⁾ Die Amidine **2b** und **c** konnten gleichfalls nicht nachgewiesen werden.

⁷⁾ D. Moderhack, Liebig's Ann. Chem. 1973, 359.

Die Konstitution **3** folgt aus der Überführung von **3a** in das bekannte *N*-Cyclohexyl-2-piperidinoacetamid⁸⁾. Darüber hinaus konnte **3a** unabhängig aus Piperidinoacetonitril und Cyclohexylamin in Gegenwart von Aluminiumchlorid⁹⁾ erhalten werden. Die IR-Spektren von **3** zeigen neben den für *N*-monosubstituierte Amidine typischen drei NH-Valenzschwingungen^{10a)} (zwischen 3270 und 3055 cm⁻¹; KBr-Preßling) das übliche intensive Bandenpaar im Doppelbindungsbereich^{10b)} (s. Tab.).

Experimenteller Teil

Umsetzung von 1 mit N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid und Cyclohexylisocyanid: Eine Lösung von jeweils 10 mmol **1**, Hydroxylamin-Salz und Isonitril in 5 ml Methanol blieb bei Raumtemp. 4–5 d stehen. Dann wurde i. Vak. eingeengt, mit 20 ml 2N HCl aufgenommen, zweimal mit je 5 ml Ether gewaschen und mit 6N NaOH alkalisch gemacht. Zunächst schüttelte man dreimal mit je 10 ml Petrolether [a] aus, darauf dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid [b]:

[a] Aus den Petrolether-Extrakten der Ansätze mit **1a** und **1b** schied sich unter Eiskühlung bereits die Hauptmenge der entsprechenden substituierten 2-Amino-*N*-cyclohexylacetamide **3** ab. Die Filtrate von **3a** und **3b** sowie (bei **1c**) der Originalextrakt lieferten durch destillative Aufarbeitung neben wenig unverbrauchtem **1** die Aminoacetamide **4** (Ausb. 20–50%, identisch mit den nach Lit.⁵⁾ erhaltenen Substanzen).

[b] Der Rückstand der Methylenchlorid-Auszüge wurde mit dem unter [a] erhaltenen Anteil an **3** vereinigt und aus Essigester umkristallisiert. Weitere Angaben s. Tab.

Tab.: Präparative und analytische Daten der Amidine **3**

<i>N</i> -cyclohexylacetamidin	% Ausb. Schmp.	IR (KBr) (Amidin-I, -II) [cm ⁻¹]	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	N
2-Piperidino- (3a)	24 137°C	1608, 1572	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ (223.4)	Ber. 69.91 Gef. 69.96	11.28 10.84	18.81 19.21
2-Pyrrolidino- (3b)	12 123–124°C	1610, 1571	C ₁₂ H ₂₃ N ₃ (209.3)	Ber. 68.85 Gef. 68.71	11.07 10.51	20.07 20.12
2-Morpholino- (3c)	7 147°C	1610, 1570	C ₁₂ H ₂₃ N ₃ O (225.3)	Ber. 63.96 Gef. 63.56	10.29 10.43	18.65 18.94

3a aus Piperidinoacetonitril und Cyclohexylamin: Eine im Eisbad gerührte Mischung von je 10 mmol Nitril und Amin wurde rasch mit 2.7 g (20 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt und nach 15 min wie oben aufgearbeitet; Ausb. 0.25 g (11%), identisch mit Ugi-Produkt.

Reaktion von 3a mit salpetriger Säure: 30 min. Erwärmen einer Lösung von 0.45 g (2.0 mmol) **3a** und 0.28 g (4.0 mmol) Natriumnitrit in 2 ml 2N HCl auf 60–70°C lieferte nach Aufarbeitung mit 6N NaOH 0.18 g (40%) *N*-Cyclohexyl-2-piperidinoacetamid, Schmp. 72°C (Petrolether) [Lit.⁸⁾ 73–74°C].

⁸⁾ I. Ugi und C. Steinbrückner, Chem. Ber. **94**, 734 (1961).

⁹⁾ P. Oxley, M. W. Partridge und F. W. Short, J. Chem. Soc. **1947**, 1110.

¹⁰⁾ ^{10a)} G. Häfelinger, General and Theoretical Aspects of Amidines and Imidic Acid Derivatives. — ^{10b)} W. H. Prichard, Detection and Determination of Imidic Acid Derivatives; jeweils in S. Patai, The Chemistry of Amidines and Imidates, S. 1–84 (a) und S. 157–188 (b), J. Wiley & Sons (Interscience), London, New York, Sidney und Toronto 1975.