

Neue *N*-Arylsubstituierte 2,6-Difluorbenzamidine

Alfred Kreuzberger und Kerstin Spuck*

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstrasse 21, D-6500 Mainz (Deutschland)

(Eingegangen den 25. April 1991; akzeptiert den 6. August 1991)

Abstract

Addition of various anilines as their *p*-toluenesulfonic salts to 2,6-difluorobenzonitrile leads to *N*-aryl-2,6-difluorobenzamidinium-*p*-toluenesulfonates bearing *N*-aryl substituents as follows: (2-fluorophenyl)-, (3-fluorophenyl)-, (4-fluorophenyl)-, (2-chlorophenyl)-, (3-chlorophenyl)- and (4-chlorophenyl)-. The corresponding *N*-aryl-2,6-difluorobenzamidines were isolated as free bases. The characterization of the new compounds was done by IR, ¹H NMR and mass spectrometry.

Zusammenfassung

Durch Addition von variablen Anilinen in Form ihrer *p*-toluolsulfonsaurer Salze an das 2,6-Difluorbenzonnitril sind die entsprechenden *N*-Aryl-2,6-difluorbenzamidinium-*p*-toluolsulfonate mit folgenden *N*-Arylresten zugänglich: (2-Fluorphenyl)-, (3-Fluorphenyl)-, (4-Fluorphenyl)-, (2-Chlorphenyl)-, (3-Chlorphenyl)- und (4-Chlorphenyl)-. Zusätzlich werden die korrespondierenden *N*-Aryl-2,6-difluorbenzamidine als Basen freigesetzt. Die Struktursicherung der originären Verbindungen erfolgt durch IR- und ¹H-NMR-spektroskopische sowie massenspektrometrische Untersuchungen.

Einleitung

Benzamidin-Strukturen finden sich u.a. bei Arzneistoffen wie Stilb- und Pentamidin, die sowohl gegen bestimmte Leukämieformen und virustatisch wirksam sind [1] als auch – neben einem weiteren Dibenzamidin, dem Diminazen [2] – gegen Protozoeninfektionen eingesetzt werden. Das unsubstituierte Benzamidin sowie verschiedene seiner am Phenylring substituierten Derivate stellen starke Trypsin- [3] und Komplement inhibitoren [4] dar. Mit dem Ziel, einzelne Wirkungen dieser Art zu verstärken oder neue Wirkprofile herauszuarbeiten, sind entsprechende Strukturelemente in die vorliegende Untersuchung einbezogen worden. Die 2,6-Difluorphenylgruppe der hier beschriebenen Derivate in Verbindung mit der basischen Amidin-funktion läßt darüber hinaus in Anlehnung an das strukturell ähnliche Clonidin Wirkungen auf die Blutdruckregulation erwarten, wie sie bereits für verschiedene substituierte Benzamidine nachgewiesen wurden [5, 6].

*Aus der Dissertation von K. Spuck, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 1990.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktapparatur Büchi SMP 20 nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Institutes für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. IR-Spektren: Beckmann Spektralphotometer IR-4220. ¹H-NMR-Spektren: 60 MHz: Varian EM 360 A, innerer Standard TMS; 200 MHz: Bruker AC 200 (Angabe der chemischen Verschiebung in ppm nach der δ -Skala). Massenspektren: CH 7 Varian MAT Bremen. Chromatographie: DC an Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck).

Abkürzungen

Bei ¹H-NMR: *p* = Pseudo-; TsO⁻ = *p*-Toluolsulfonat-Anion; dd = Doppeldublett; s* = Singulett, austauschbar mit D₂O.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verbindungen **3a-f**·TsOH

Die ethanolischen Lösungen äquimolarer Mengen der jeweiligen Anilin-derivate **2a-f** und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (TsOH·H₂O) werden unter Rühren vereinigt und die entstehenden kristallinen Anilinium-Salze **3a-f**·TsOH isoliert und getrocknet. Nach deren innigem Verreiben mit einer äquimolaren Menge 2,6-Difluorbenzonitril (**1**) wird das Gemisch in geschlossener Apparatur unter Rühren mehrere Stunden auf 200 °C erhitzt. Die sich dabei dunkelrot (bei **3a**·TsOH: dunkelgrün) verfärbenden Schmelzen werden nach dem Abkühlen in siedendem Aceton (bei **3b**·TsOH: Ethylacetat) suspendiert und die rohen, kristallinen *N*-Aryl-2,6-difluorbenzamidinium-*p*-toluolsulfonate **3a-f**·TsOH durch Filtration isoliert. Die Reinigung der Produkte erfolgt durch Waschen mit und Umkristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verbindungen **3a-f**

Ethanolische Lösungen der *N*-Aryl-2,6-difluorbenzamidinium-*p*-toluolsulfonate **3a-f**·TsOH werden mit 1–2 ml wässriger 5 N-Natronlauge alkalisiert. Die dabei freiwerdenden *N*-Aryl-2,6-difluorbenzamidine **3a-f** werden durch sukzessive Wasserzugabe kristallin ausgefällt und durch mehrfache Umkristallisation aus Ethanol/Wasser-Gemischen (bei **3d**: zusätzlich aus Aceton/Wasser) gereinigt.

Folgende Verbindungen wurden erstmalig synthetisiert:

N-(2-Fluorphenyl)-2,6-difluorbenzamidinium-*p*-toluolsulfonat (**3a**·TsOH)

Synthese: Ansatz 2,22 g (20 mmol) 2-Fluoranilin (**2a**) und 3,84 g (20 mmol) TsOH·H₂O, 2,78 g (20 mmol) **1**; Reaktionszeit 6 h; Waschen mit kaltem Aceton; Umkristallisation aus Ethanol und mehrfach aus Aceton; Schmp. 157 °C; Ausbeute 2,40 g (28% d. Th.); farblose Plättchen.-

IR (KBr): 3260 (sh), 3160, 3120, 3040, 3010, 2940, 2840, 2760, 2710, 1680, 1680, 1630, 1600, 1530, 1500, 1470, 1280, 1240, 1185, 1120, 1035, 1010, 800, 765, 745, 680 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; $[\text{d}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2,30 (s; 3H), 7,13 (pd; 2H), 7,33–7,74 (m; 8H), 7,88 (m; 1H), 9,85 (s*, breit; 1H), 10,50 (s*, breit; 1H), 12,13 (s*, sehr breit; 1H).

MS (70 eV): m/z = 251 (12%, M+H), 250 (82%, M^+), 249 (11%, M–H), 234 (52%, M– NH_2), 231 (22%, M–F), 230 (4%, M–HF), 172 (37%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}^+$), 140 (40%, M– $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHF}$), 137 (13%, M– $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 120 (24%, 140–HF), 115 (4%, $[\text{M}–\text{HF}]^{2+} \triangleq 230^{2+}$), 111 (100%, 137–CN), 108 (12%), 107 (20%), 100 (5%, $\text{C}_6\text{H}_2\text{CN}^+$), 95 (40%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}^+$), 94 (5%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}^+$), 92 (5%, 172– SO_3), 91 (68%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2^{+}$ sowie 172– SO_3H), 90 (11%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}^+$), 89 (10%, C_7H_5^+), 84 (5%, $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}^+$), 83 (12%, $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}^+$), 79 (8%, C_6H_7^+), 77 (9%, C_6H_5^+), 75 (30%, C_6H_3^+), 65 (26%, C_5H_5^+), 64 (6%, C_5H_4^+), 63 (19%, C_5H_3^+), 57 (5%, $\text{C}_3\text{H}_2\text{F}^+$), 51 (10%, C_4H_3^+), 50 (6%, C_4H_2^+), 43 (8%, HNCNH_2^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (422,3): Ber.: C, 56,88; H, 4,06; N, 6,63; S, 7,59%. Gef.: C, 56,87; H, 4,12; N, 6,54; S, 7,66%.

N-(2-Fluorphenyl)-2,6-difluorbenzamidin (**3a**)

Synthese: Ansatz 1,20 g (2,8 mmol) **3a**·TsOH, 2 ml 5 N-NaOH; Schmp. 119 °C; Ausbeute 0,55 g (77% d.Th.); farblose Nadeln.

IR (KBr): 3450, 3295, 3120, 3080, 3060, 1660, 1620, 1600, 1480, 1460, 1280, 1250, 1225, 1000, 805, 790, 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 4,93 (s*; 1H), 5,29 (s*, sehr breit; 1H), 6,70–7,29 (m; 6H), 7,38 (m; 1H).

MS (70 eV): m/z = 250 (100%, M^+), 249 (13%, M–H), 234 (54%, M– NH_2), 231 (24%, M–F), 230 (5%, M–HF), 140 (31%, M– $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHF}$), 137 (10%, M– $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 120 (16%, 140–HF), 115 (4%, $[\text{M}–\text{HF}]^{2+} = 230^{2+}$), 111 (69%, 137–CN), 100 (4%, $\text{C}_6\text{H}_2\text{CN}^+$), 95 (22%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}^+$), 94 (4%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}^+$), 91 (12%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2^{+}$), 83 (7%, $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}^+$), 75 (13%, C_6H_3^+), 63 (4%, C_5H_3^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ (250,2): Ber.: C, 62,40; H, 3,63; N, 11,20%. Gef.: C, 62,40; H, 3,79; N, 11,19%.

N-(3-Fluorphenyl)-2,6-difluorbenzamidinium-p-toluolsulfonat (**3b**·TsOH)

Synthese: Ansatz 2,22 g (20 mmol) 3-Fluoranilin (**2b**) und 3,84 g (20 mmol) TsOH· H_2O , 2,78 g (20 mmol) **1**; Reaktionszeit 3h; mehrfach in siedendem Ethylacetat suspendieren, Umkristallisation aus Aceton; Schmp. 127,5–128 °C; Ausbeute 3,65 g (43% d.Th.); farblose Plättchen. IR(KBr): 3250 (sh), 3160, 3070, 3000, 2980, 2840, 2680, 1670, 1630, 1610, 1595, 1530, 1500, 1475, 1280, 1240, 1210, 1185, 1175, 1165, 1130, 1040, 1015, 870, 825, 800, 780, 680 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; $[\text{d}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2,30 (s; 3H), 6,68–6,81 (m; 1H), 7,13 (pd; 2H), 7,20–7,58 (m; 6H), 7,58–7,72 (pq; 1H), 7,88 (m; 1H), 9,87 und 10,50 (2s*, breit; 3H).

MS (70 eV): m/z = 251 (8%, M+H), 250 (53%, M^+), 249 (18%, M–H), 234 (18%, M– NH_2), 172 (45%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}^+$), 140 (28%, M– $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHF}$),

137 (7%, M-C₆H₃F₂), 120 (13%, 140-HF), 111 (100%, 137-CN), 110 (6%, 137-HCN), 108 (13%), 107 (23%), 95 (39%, C₆H₄F⁺), 92 (6%, 172-SO₃), 91 (71%, C₆H₃NH₂⁺ sowie 172-SO₃H), 90 (9%, C₆H₃NH⁺), 89 (10%), 84 (16%, C₅H₅F⁺), 83 (16%, C₅H₄F⁺), 79 (9%, C₆H₇⁺), 77 (11%, C₆H₅⁺), 75 (16%, C₆H₃⁺), 65 (29%, C₅H₅⁺), 64 (10%, C₅H₄⁺), 63 (19%, C₅H₃⁺), 57 (9%, C₃H₂F⁺), 52 (6%, C₄H₄⁺), 51 (11%, C₄H₃⁺), 50 (7%, C₄H₂⁺).

C₁₃H₉F₃N₂·C₇H₈O₃S (422,3): Ber.: C, 56,88; H, 4,06; N, 6,63; S, 7,59%. Gef.: C, 56,86; H, 4,03; N, 6,55; S, 7,57%.

N-(3-Fluorphenyl)-2,6-difluorbenzamidin (**3b**)

Synthese: Ansatz 1,40 g (3,26 mmol) **3b**·TsOH, 2 ml 5 N-NaOH; Schmp. 128,5–129 °C; Ausbeute 0,80 g (96% d. Th.); farblose, glitzernde Plättchen.

IR (KBr): 3450, 3300, 3130, 3080, 1650, 1635, 1625, 1600, 1580, 1480, 1470, 1280, 1240, 1010, 870, 795, 785, 765, 750 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz; CDCl₃): δ (ppm)=5,05 (s*, breit; 2H), 6,10–7,60 (m; 7H).

MS (70 eV): *m/e*=250 (100%, M⁺), 249 (37%, M-H), 234 (34%, M-NH₂), 231 (1%, M-F), 140 (51%, M-C₆H₄NHF), 139 (8%, M-C₆H₄NH₂F), 137 (12%, M-C₆H₃F₂), 120 (28%, 140-HF), 115 (5%, [M-HF]²⁺=230²⁺), 111 (85%, 137-CN), 110 (5%, 137-HCN), 100 (8%, C₆H₂CN⁺), 95 (75%, C₆H₄F⁺), 94 (7%, C₆H₃F⁺), 93 (3%, C₆H₂F⁺), 84 (9%, C₅H₅F⁺), 83 (9%, C₅H₄F⁺), 75 (33%, C₆H₃⁺), 69 (5%, C₄H₂F⁺), 63 (9%, C₅H₃⁺), 57 (6%, C₃H₂F⁺).

C₁₃H₉F₃N₂ (250,2): Ber.: C, 62,40; H, 3,63; N, 11,20%. Gef.: C, 62,48; H, 3,53; N, 11,20%.

N-(4-Fluorphenyl)-2,6-difluorbenzamidinium-p-toluolsulfonat (**3c**·TsOH)

Synthese: Ansatz 2,22 g (20 mmol) 4-Fluoranilin (**2c**) und 3,84 g (20 mmol) TsOH·H₂O, 2,78 g (20 mmol) **1**; Reaktionszeit 6 h; Waschen mit kaltem Aceton und Wasser, Umkristallisation aus Ethanol; Schmp. 194 °C; Ausbeute 2,90 g (34% d. Th.); farblose Plättchen.

IR (KBr): 3260 (sh), 3160, 3080, 3015, 3000, 2920, 2840, 2820, 2780, 2710, 1680, 1660, 1630, 1600, 1530, 1510, 1470, 1280, 1245, 1205, 1195, 1180, 1170, 1155, 1120, 1040, 1010, 845, 815, 810, 795, 775, 740, 680 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz; [d₆]DMSO): δ (ppm)=2,25 (s; 3H), 6,65–7,95 (m; 11H), 10,40 (s*, sehr breit; 3H).

MS (70 eV): *m/z*=251 (14%, M+H), 250 (66%, M⁺), 249 (28%, M-H), 234 (33%, M-NH₂), 172 (71%, C₆H₄CH₃SO₃H⁺), 140 (50%, M-C₆H₄NHF), 137 (13%, M-C₆H₃F₂), 120 (22%, 140-HF), 111 (100%, 137-CN), 108 (16%), 107 (32%), 95 (45%, C₆H₄F⁺), 92 (8%, 172-SO₃), 91 (90%, C₆H₃NH₂⁺ sowie 172-SO₃H), 89 (12%, C₇H₅⁺), 83 (10%, C₅H₄F⁺), 79 (9%, C₆H₇⁺), 77 (12%, C₆H₅⁺), 75 (25%, C₆H₃⁺), 65 (32%, C₅H₅⁺), 63 (19%, C₅H₃⁺), 51 (11%, C₄H₃⁺), 45 (15%, C₂H₂F⁺).

$C_{13}H_9F_3N_2 \cdot C_7H_8O_3S$ (422,3): Ber.: C, 56,88; H, 4,06; N, 6,63; S, 7,59%.
Gef.: C, 56,87; H, 4,14; N, 6,70; S, 7,89%.

N-(4-Fluorphenyl)-2,6-difluorbenzamidin (**3c**)

Synthese: Ansatz 1,75 g (1,1 mmol) **3c**·TsOH, 1 ml 5N-NaOH; Schmp. 120 °C; Ausbeute 0,80 g (77% d. Th.); farblose Quader.

IR (KBr): 3480, 3300, 3240, 3100, 3060, 1655, 1620, 1600, 1580, 1500, 1460, 1270, 1230, 1210, 1000, 845, 800, 785, 735 cm^{-1} .

1H -NMR (60 MHz; $CDCl_3$): δ (ppm) = 4,94 (s*, sehr breit; 2H), 6,33–7,66 (m; 7H).

MS (70 eV): m/z = 250 (100%, M^+), 249 (29%, $M-H$), 248 (5%, $M-H_2$), 234 (35%, $M-NH_2$), 140 (44%, $M-C_6H_4NHF$), 137 (11%, $M-C_6H_3F_2$), 120 (18%, $140-HF$), 115 (4%, $[M-HF]^+ = 230^+$), 111 (87%, $137-CN$), 110 (4%, $137-HCN$), 100 (4%, $C_6H_2CN^+$), 95 (48%, $C_6H_4F^+$), 94 (6%, $C_6H_3F^+$), 84 (5%, $C_5H_5F^+$), 83 (7%, $C_5H_4F^+$), 75 (17%, $C_6H_3^+$), 69 (3%, $C_4H_2F^+$), 63 (4%, $C_5H_3^+$), 57 (4%, $C_3H_2F^+$).

$C_{13}H_9F_3N_2$ (250,2): Ber.: C, 62,40; H, 3,63; N, 11,20%. Gef.: C, 62,50; H, 3,58; N, 11,10%.

N-(2-Chlorphenyl)-2,6-difluorbenzamidinium-p-toluolsulfonat (**3d**·TsOH)

Synthese: Ansatz 2,55 g (20 mmol) 2-Chloranilin (**2d**) und 3,84 (20 mmol) TsOH·H₂O, 2,78 g (20 mmol) **1**; Reaktionszeit 6 h; Waschen mehrfach mit siedendem Aceton, Umkristallisation aus Ethanol; Schmp. 178 °C; Ausbeute 4,20 g (48% d. Th.); farblose Plättchen oder Nadelchen.

IR (KBr): 3250, 3160, 3060, 3040, 2980, 2840, 2780, 2690, 1680, 1660, 1625, 1590, 1505, 1530, 1470, 1280, 1240, 1195, 1185, 1120, 1090, 1040, 1010, 800, 765, 680 cm^{-1} .

1H -NMR (60 MHz; $[d_6]DMSO$): δ (ppm) = 2,20 (s; 3H), 6,55–8,10 (m; 11H), 9,95 (s*, breit; 1H), 10,25 (s*; 1H), 11,80 (s*, sehr breit; 1H).

MS (70 eV): m/z = 267 (14%, $M+H$), 266 (59%, M^+), 265 (14%, $M-H$), 250 (31%, $M-NH_2$), 231 (19%, $M-Cl$), 172 (66%, $C_6H_4CH_3SO_3H^+$), 153 (8%, $M-C_6H_3F_2$), 140 (39%, $M-C_6H_4NHCl$), 127 (63%, $153-CN$), 126 (3%, $153-HCN$), 123 (3%, $[M-HF]^{++} = 246^{++}$), 120 (17%, $140-HF$), 113 (13%, $[M+H-Cl]^+ = 226^+$), 111 (35%; $C_6H_4Cl^+$), 108 (19%), 107 (35%), 105,5 (8%, $[M-HFCl]^{++} = 211^{++}$), 100 (6%, $C_6H_2CN^+$ sowie $C_5H_5Cl^+$), 99 (4%, $C_5H_4Cl^+$), 92 (15%, $127-Cl$ sowie $172-SO_3$), 91 (100%, $127-HCl$ sowie $172-SO_3H$), 90 (19%, $C_6H_3NH^+$), 89 (15%, $C_7H_5^+$), 79 (13%, $C_6H_7^+$), 77 (16%, $C_6H_5^+$), 76 (5%, $C_6H_4^+$), 75 (35%, $C_6H_3^+$), 65 (45%, $C_5H_5^+$), 64 (10%, $C_5H_4^+$), 63 (28%, $C_5H_3^+$), 52 (5%, $C_4H_4^+$), 51 (16%, $C_4H_3^+$), 50 (10%, $C_4H_2^+$), 43 (8%, $HNCNH_2^+$).

$C_{13}H_9ClF_2N_2 \cdot C_7H_8O_3S$ (438,8): Ber.: C, 54,75; H, 3,90; N, 6,38; S, 7,31%.
Gef.: C, 54,56; H, 3,90; N, 6,47; S, 7,51%. Cl: Ber.: 8,08; Gef.: 8,05%.

N-(2-Chlorphenyl)-2,6-difluorbenzamidin (**3d**)

Synthese: Ansatz 2,00 g (4,56 mmol) **3d**·TsOH, 2 ml 5 N-NaOH; Schmp. 122 °C; Ausbeute 0,60 g (49% d.Th.); farblose Nadeln.

IR (KBr): 3440, 3290, 3150, 3080, 3040, 1660, 1635, 1605, 1585, 1465, 1275, 1240, 1010, 840, 790, 755, 735, 685 cm^{-1} (C–Cl-Valenz).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 4,85 (s*, breit; 1H), 5,24 (s*, sehr breit; 1H), 6,60–7,59 (m; 7H).

MS (70 eV): m/z = 266 (100%, M^+), 265 (23%, M–H), 264 (5%, M– H_2), 250 (45%, M– NH_2), 231 (31%, M–Cl), 153 (8%, M– $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 140 (44%, M– $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCl}$), 127 (68%, 153–CN), 126 (4%, 153–HCN), 123 (4%, $[\text{M}–\text{HF}]^{++} = 246^{++}$), 120 (26%, 140–HF), 111 (32%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$), 105,5 (5%, $[\text{M}–\text{HFCl}]^{++} = 211^{++}$), 100 (7%, $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}^+$ sowie $\text{C}_6\text{H}_2\text{CN}^+$), 99 (5%, $\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}^+$), 92 (7%, 127–Cl), 91 (4%, 127–HCl), 90 (6%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}^+$), 75 (28%, C_6H_3^+), 65 (4%, C_5H_5^+), 64 (3%, $\text{C}_5\text{H}_4^{++}$), 63 (8%, C_5H_3^+), 57 (5%, $\text{C}_3\text{H}_2\text{F}^+$), 51 (4%, C_4H_3^+), 50 (3%, $\text{C}_4\text{H}_2^{++}$), 43 (5%, HNCNH_2^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_2$ (266,6): Ber.: C, 58,56; H, 3,40; N, 10,51%. Gef.: C, 58,54; H, 3,51; N, 10,55%.

N-(3-Chlorphenyl)-2,6-difluorbenzamidinium-*p*-toluolsulfonat
(**3e**·TsOH)

Synthese: Ansatz 1,28 g (10 mmol) 3-Chloranilin (**2e**) und 1,90 g (10 mmol) TsOH· H_2O , 1,39 g (10 mmol) **1**; Reaktionszeit 5h; Umkristallisation mehrfach aus Ethanol, Waschen mit heißem Aceton; Schmp. 176 °C (bei 174 °C sinternd); Ausbeute: 3,40 g (77% d.Th.); farblose Nadeln.

IR (KBr): 3250 (sh), 3160, 3080, 3005, 2995, 2840, 2730, 1670, 1630, 1600, 1530, 1495, 1470, 1280, 1245, 1210, 1190, 1180, 1165, 1130, 1120, 1040, 1020, 880, 855, 825, 805, 775, 760, 685 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; $[\text{d}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2,25 (s; 3H), 6,75–8,15 (m; 11H), 10,40 (s*, sehr breit; 3H).

MS (70 eV): m/z = 267 (27%, M+H), 266 (100%, M^+), 265 (43%, M–H), 264 (7%, M– H_2), 250 (25%, M– NH_2), 172 (55%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}^+$), 153 (9%, M– $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 140 (60%, M– $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCl}$), 127 (62%, 153–CN), 123 (7%, $[\text{M}–\text{HF}]^{++} = 246^{++}$), 120 (27%, 140–HF), 113 (19%, $[\text{M}–\text{H}–\text{Cl}]^{++} = 226^{++}$), 111 (50%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$), 108 (13%), 107 (24%), 105,5 (9%, $[\text{M}–\text{HFCl}]^{++} = 211^{++}$), 100 (8%, $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}^+$ sowie $\text{C}_6\text{H}_2\text{CN}^+$), 99 (5%, $\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}^+$), 92 (11%, 127–Cl sowie 172– SO_3), 91 (70%, 127–HCl sowie 172– SO_3H), 90 (12%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}^+$), 89 (10%, C_7H_5^+), 79 (9%, C_6H_7^+), 77 (10%, C_6H_5^+), 76 (7%, $\text{C}_6\text{H}_4^{++}$), 75 (32%, C_6H_3^+), 65 (32%, C_5H_5^+), 64 (7%, C_5H_4^+), 63 (19%, C_5H_3^+), 51 (13%, C_4H_3^+), 50 (8%, $\text{C}_4\text{H}_2^{++}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (438,8): Ber.: C, 54,75; H, 3,90; N, 6,38; S, 7,31%. Gef.: C, 54,88; H, 3,90; N, 6,28; S, 7,63%.

N-(3-Chlorphenyl)-2,6-difluorbenzamidin (**3e**)

Synthese: Ansatz 1,00 g (2,28 mmol) **3e**·TsOH, 1 ml 5 N NaOH; Schmp. 118–119 °C; Ausbeute 0,58 g (95% d.Th.); farblose Plättchen.

IR (KBr): 3455, 3300, 3145, 3090, 3060, 1650, 1630, 1610, 1590, 1470, 1275, 1240, 1015, 1005, 900, 885, 870, 795, 790, 780, 765, 695 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 5,05 (s*, breit; 2H), 6,30–7,70 (m; 7H).

MS (70 eV): m/z = 266 (100%, M^+), 265 (45%, $\text{M} - \text{H}$), 264 (4%, $\text{M} - \text{H}_2$), 250 (36%, $\text{M} - \text{NH}_2$), 153 (12%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 140 (85%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NHCl}$), 139 (8%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{Cl}$), 127 (88%, 153 – CN), 123 (6%, $[\text{M} - \text{HF}]^{2+} = 246^{2+}$), 120 (45%, 140 – HF), 111 (72%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$), 105,5 (9%, $[\text{M} - \text{HFCl}]^{++} = 211^{++}$), 100 (16%, $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}^+$ sowie $\text{C}_6\text{H}_2\text{CN}^+$), 99 (8%, $\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}^+$), 93 (6%, $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}^+$), 92 (9%, 127 – Cl), 91 (5%, 127 – HCl), 75 (51%, C_6H_3^+), 65 (9%, C_5H_5^+), 64 (8%, $\text{C}_5\text{H}_4^{++}$), 63 (23%, C_5H_3^+), 51 (10%, C_4H_3^+), 50 (10%, $\text{C}_4\text{H}_2^{++}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_2$ (266,6): Ber.: C, 58,56; H, 3,40; N, 10,51%. Gef.: C, 58,64; H, 3,42; N, 10,69%.

N-(4-Chlorphenyl)-2,6-difluorbenzamidinium-p-toluolsulfonat
(3f·TsOH)

Synthese: Ansatz 5,10 g (40 mmol) 4-Chloranilin (2f) und 7,61 g (40 mmol) TsOH·H₂O, 5,56 g (40 mmol) 1; Reaktionszeit 6h; Umkristallisation mehrfach aus Ethanol; Schmp. 197 °C; Ausbeute 4,04 g (23% d. Th.); farblose Plättchen oder Nadelchen.

IR (KBr): 3250, 3150, 3020, 2980, 2840, 2790, 2690, 1670, 1630, 1580, 1520, 1495, 1470, 1280, 1245, 1200, 1195, 1175, 1120, 1090, 1035, 1010, 845, 820, 800, 785, 680 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; [d_6]DMSO): δ (ppm) = 2,25 (s; 3H), 6,85–8,05 (m; 11H), 10,45 (s*, sehr breit; 3H).

MS (70 eV): m/z = 267 (16%, $\text{M} + \text{H}$), 266 (86%, M^+), 265 (23%, $\text{M} - \text{H}$), 250 (21%, $\text{M} - \text{NH}_2$), 172 (55%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}^+$), 153 (9%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 140 (74%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NHCl}$), 127 (100%, 153 – CN), 120 (31%, 140 – HF), 113 (19%, $[\text{M} + \text{H} - \text{Cl}]^{++} = 226^{++}$), 111 (49%, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$), 108 (16%), 107 (27%), 100 (9%, $\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}^+$ sowie $\text{C}_6\text{H}_2\text{CN}^+$), 92 (13%, 127 – Cl sowie 172 – SO₃), 91 (98%, 127 – HCl sowie 172 – SO₃H), 90 (11%, $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}^+$), 89 (12%, C_7H_5^+), 79 (12%, C_6H_7^+), 77 (16%, C_6H_5^+), 76 (9%, C_6H_4^+), 75 (40%, C_6H_3^+), 65 (38%, C_5H_5^+), 63 (24%, C_5H_3^+), 51 (14%, C_4H_3^+), 50 (11%, $\text{C}_4\text{H}_2^{++}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (438,8): Ber.: C, 54,75; H, 3,90; N, 6,38; S, 7,31%. Gef.: C, 54,60; H, 4,10; N, 6,32; S, 7,10%.

N-(4-Chlorphenyl)-2,6-difluorbenzamidin (3f)

Synthese: Ansatz 2,00 g (4,56 mmol) 3f·TsOH; 2 ml 5 N NaOH; Schmp. 172 °C; Ausbeute 0,72 g (59% d.Th.); farblose Plättchen.

IR(KBr): 3480, 3300, 3080, 3020, 1650, 1620, 1580, 1460, 1275, 1235, 1000, 870, 830, 790, 745 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 4,63 (s*, sehr breit; 2H), 6,00–7,66 (m; 7H).

MS (70 eV): m/z = 266 (100%, M^+), 265 (30%, $\text{M} - \text{H}$), 264 (6%, $\text{M} - \text{H}_2$), 250 (26%, $\text{M} - \text{NH}_2$), 246 (3%, $\text{M} - \text{HF}$), 153 (9%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 140 (61%, $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NHCl}$), 127 (84%, 153 – CN), 123 (4%, $[\text{M} - \text{HF}]^{++} = 246^{++}$), 120

durch Suspendierung der abgekühlten Schmelzen in siedendem Aceton oder Ethylacetat aufgearbeitet. Isolierung der Rohprodukte durch Filtration und deren Reinigung durch Umkristallisation führte zu den kristallinen *N*-Fluorphenyl- (**3a–c**·TsOH) und *N*-Chlorphenyl-2,6-difluorbenzamidinium-*p*-toluolsulfonaten (**3d–f**·TsOH).

Die Freisetzung der korrespondierenden Basen **3a–f** gelang durch Alkalisieren der jeweiligen alkoholischen oder acetonischen Amidiniumsalzlösungen mit wäßriger Natronlauge und Ausfällung der kristallinen Amidine mit Wasser.

In den IR-Spektren äußert sich die Verringerung der Elektronendichte der funktionellen Gruppe beim Übergang von den Basen der Verbindungsreihe **3** zu den Salzen **3**·TsOH u.a. in der Verschiebung der NH-Valenzschwingung zu niedrigeren Wellenzahlen [8, 9]. Es resultieren Werte $\leq 3260 \text{ cm}^{-1}$. Zusätzliche starke Assoziationserscheinungen, wie sie vor allem bei den Salzen auftreten, führen zu einer weiteren Verschiebung dieser Absorption in den langwelligen Bereich und zur Verbreiterung der Banden [10]. Außerdem erkennt man bei den Salzen die Signale der $=\text{NH}_2^+$ - bzw. $=\text{NRH}^+$ -Valenz als Schulter der aromatischen Valenzbanden bei $2780\text{--}2680 \text{ cm}^{-1}$. Die freien Amidin-Basen erzeugen dagegen durch tautomere und rotationsisomere Formen differenzierte Banden im höherfrequenten Bereich bei 3500 bis 3300 cm^{-1} sowie assoziierte, verbreiterte NH-Valenzabsorptionen bei 3180 bis 3115 cm^{-1} [11]. Im Intervall von 1600 bis 1700 cm^{-1} tauchen bei allen Verbindungen eine Vielzahl von Signalen auf, die von den Streckerschwingungen der Amidin- bzw. Amidinium-Funktion, den aromatischen C=C-Valenzen der verschiedenen Phenylringe und den Deformationsschwingungen der protonierten bzw. freien Amino- und Iminogruppen erzeugt werden [10]. Scharfe Banden im fingerprint-Bereich bei 1245 und 1010 cm^{-1} basieren auf der freien bzw. durch Assoziation erniedrigten C–F-Valenzschwingung des 2,6-Difluorphenylrestes [12]. Zwischen 1210 bis 1100 sowie bei 1040 cm^{-1} zeigen sich bei den *p*-toluolsulfonsauren Salzen zusätzlich bis zu sieben, z.T. sehr intensive Signale, die den SO_3 -Valenzschwingungen des Anions zuzuordnen sind [13].

In den ^1H -NMR-Spektren wirkt sich im Vergleich der Basen und Salze ebenfalls die unterschiedliche Elektronendichte aus. Dieser Effekt äußert sich in einer Tieffeldverschiebung aller Protonensignale der Amidinium-Kationen gegenüber denen der korrespondierenden Amidine, besonders deutlich jedoch bei den NH-Peaks. Bei den Salzen liegen diese um ca. 5 ppm im tieferen Feld als bei den jeweiligen Basen. Außerdem fällt auf, daß es bei *o*-Substitution am *N*-Phenylrest regelmäßig zu einer Aufspaltung der NH-Protonensignale in drei (bei den Salzen **3a**, **d**·TsOH) bzw. zwei (bei den Basen **3a**, **d**) deutlich getrennte und bei Integration gleichwertigen Peaks kommt. Dabei wird eine fixierte räumliche Anordnung der Moleküle angenommen, welche bei verlangsamerer Austauschgeschwindigkeit zu magnetischer Inäquivalenz der betroffenen Protonen führt [14–16]. Im Gegensatz dazu werden bei *m*- und *p*-Substitution (**3b**, **c**, **e**, **f** und ··TsOH) ein bis zwei gemeinsame, verbreiterte und gemittelte Signale für die verschiedenen Stickstoffprotonen gefunden.

Die Signale der aromatischen Protonen werden durch zusätzliche ^1H - ^{19}F -Kopplungen stark aufgespalten.

Bei Auswertung der Massenspektren zeigen die Zerfallskaskaden der Amidinium-Ionen und freien Amidine größte Kongruenz. Allerdings können bei den Salzen zusätzliche Fragmente infolge des Zerfalls des *p*-Toluolsulfonsäure-Anions, welches im Massenspektrometer protoniert wird, identifiziert werden. Als Molpeak tritt auch bei den Amidin-Kationen von **3a-f**·TsOH das Signal der freien Amidin-Base auf; dieses wird hier dementsprechend auch bei den Salzen vereinfachend als M^+ bezeichnet.

Enorme Unterschiede bezüglich der Intensität der M-H-Signale zeigen sich beim Vergleich der am *N*-Phenylring *o*-substituierten Derivate **3a**, **d** (bzw. -·TsOH) einerseits und der übrigen, *m*- und *p*-substituierten Verbindungen andererseits. Während die Intensitäten dieses Signals bei letzteren vergleichsweise hoch erscheinen, sind sie bei den *o*-Derivaten zugunsten des Fragmentes, welches durch Abspaltung des jeweiligen am *N*-Phenylring *o*-ständigen Halogenradikals resultiert, signifikant verringert. Beide Abbaureaktionen führen unter Cyclisierung zu Benzimidazolium-Ionen (Abb. 1 und 2), wobei bei gegebener Möglichkeit der Elimination eines *o*-Substituenten dieser bevorzugt als Radikal ausgestoßen wird [17–19] – es entsteht hierbei m/z 231.

Weitere Abbaureaktionen werden nachfolgend am Beispiel der Zerfallskaskaden von **3a** bzw. **3a**·TsOH erörtert. Neben der Abspaltung von HF aus dem Molekülion [20] ist die Ruptur der zentralen C–N-Bindung initial bedeutsam. Bei der Entstehung des ersten Schlüsselbruchstückes m/z 140 wird primär ein NH_2 -Radikal eliminiert. Dies ist sowohl aus der tautomeren Form des Amidins mit unsubstituierter terminaler Aminogruppe als auch aus der mit unsubstituierter Imino-Funktion – dabei vollzieht sich eine gleichzeitige Skelettumlagerung unter Migration des *N*-Phenylsubstituenten an den Imino-Stickstoff mit konkomitanter Wasserstoff-Umlagerung – denkbar [17, 21, 22]. Die anschließende Onium-Reaktion unter Abspaltung des *N*-

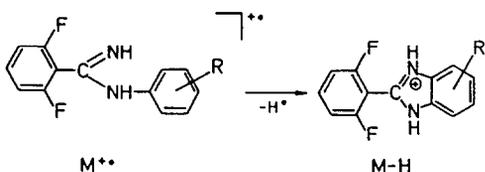


Abb. 1. Massenspektrometrische Cyclisierungsreaktion zu M-H.

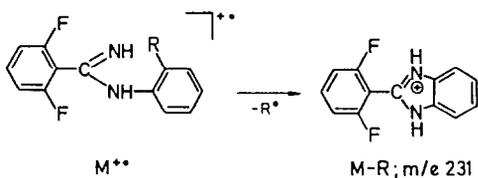


Abb. 2. Massenspektrometrische Cyclisierungsreaktion zu m/z 231.

Arylrestes führt zu dem protonierten 2,6-Difluorbenzonitril-Kation m/z 140. Dessen weiterer Zerfall erfolgt unter zweifachem HF-Ausstoß zu m/z 120 und 100.

Das jeweilige protonierte Anilinium-Radikalion stellt das zweite Schlüsselbruchstück dar [17, 18, 21, 22] und damit bei **3a–c** m/z 111 und bei **3d–f** m/z 127. Beim Zerfall von m/z 111 dominieren die Elimination von HF und NH_2 - zum Arinkation m/z 75 [20, 21, 23] einerseits. Andererseits ist direkt oder über das als Azepiniumion zu formulierende m/z 110 [24] die Ringverengung zum Fluorocyclopentadienylkation m/z 83 bzw. dessen dehydrohalogeniertem Fragment m/z 63 [25] charakteristisch.

Literatur

- 1 A. Kreuzberger, *Fortschr. Arzneimittelforsch.*, **11** (1968) 356.
- 2 *Arzneibüro der Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände, Pharmazeutische Stoffliste*, 6. Aufl., Werbe- und Vertriebsgesellschaft deutscher Apotheker m.b.H., Frankfurt, 1984.
- 3 M. Mares-Guia und E. Shaw, *J. Biol. Chem.*, **240** (1965) 1579.
- 4 B. R. Baker und M. Cory, *J. Med. Chem.*, **12** (1969) 1053; **14** (1971) 119.
- 5 F. M. Hershenson und C. F. Rozek, *J. Med. Chem.*, **14** (1971) 907.
- 6 H. Wollweber, R. H. Hiltmann und K. Stöpel, *S. Afr. Pat.* 6 802 296 (1968); *Chem. Abstr.*, **70** (1969) 68177 p.
- 7 P. Oxley und W. F. Short, *J. Chem. Soc.*, (1946) 147.
- 8 M. Davies und A. E. Parsons, *Z. Phys. Chem. (Frankfurt)*, **20** (1959) 34.
- 9 R. Mecke und W. Kutzelnigg, *Spectrochim. Acta*, **16** (1960) 1216.
- 10 S. Patai (ed.), *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Wiley, New York/Sydney/Toronto, 1975.
- 11 D. C. Prevorsek, *J. Phys. Chem.*, **66** (1962) 769.
- 12 E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon und T. Clerk, *Tabellen zur Strukturklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York/London/Paris/Tokyo, 1986.
- 13 L. J. Bellamy, *Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution*, 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1966.
- 14 A. F. Hegarty und A. Chandler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980) 130.
- 15 K. M. Wellmann und D. L. Harris, *Chem. Commun.*, (1967) 256.
- 16 C. L. Perrin, D. A. Schiraldi und G. M. L. Arrhenius, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 196.
- 17 A. K. Bose, I. Kugajewsky, P. T. Funke und K. G. Das, *Tetrahedron Lett.*, (1965) 3065.
- 18 H. F. Grützmaker und H. Kuschel, *Org. Mass Spectrom.*, **3** (1970) 605.
- 19 H. Kuschel und H. F. Grützmaker, *Org. Mass Spectrom.*, **9** (1974) 395, 403, 408.
- 20 W. Schönfeld, *Org. Mass Spectrom.*, **10** (1975) 401.
- 21 N. G. Keats, J. E. Rockley und L. A. Summers, *Z. Naturforsch.*, **B32** (1977) 1156.
- 22 J. Barker, M. Jones und M. Kilner, *Org. Mass Spectrom.*, **20** (1985) 619.
- 23 J. H. Beynon, G. R. Lester und A. E. Williams, *J. Phys. Chem.*, **63** (1959) 1861.
- 24 A. V. Robertson und C. D. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 6992.
- 25 H. Budzikiewicz, C. D. Djerassi und D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, Holden-Day, San Francisco, 1964.