

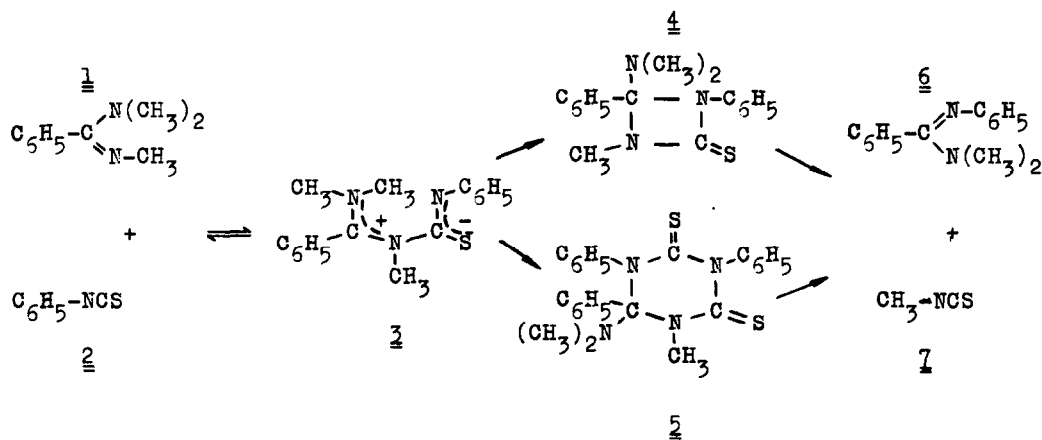
MECHANISMUS DER UMSETZUNG VON N,N,N'-TRIMETHYLBENZAMIDIN
MIT PHENYLISOTHIOCYANAT 1,2)

Rainer Kolb und Gerhard Schwenker

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität (TH) Karlsruhe, Germany

(Received in Germany 2 September 1972; received in UK for publication 10 October 1972)

Seit Austauschreaktionen zwischen Heterokumulenen und Amidinen bzw. Guanidinen beobachtet wurden, herrscht Unklarheit darüber, ob diese Reaktionen über viergliedrige (1:1-Cycloaddukte) oder sechsgliedrige Ringe (1:2-Cycloaddukte) ablaufen³⁻⁵⁾. Für N,N,N'-Trimethylbenzamidin (1), das mit Phenylisothiocyanat (2) N,N-Dimethyl,N'-phenylbenzamidin (3) und Methylisothiocyanat (7) liefert, wurde versucht, dieses Problem durch kinetische Messungen zu lösen.



Die Kinetik der Reaktion wurde an Tetrachlorkohlenstofflösungen bei Temperaturen von 20, 30, 40 und 50°C untersucht. Die Konzentrationsabnahme des Phenylisothiocyanats und das Auftreten des Methylisothiocyanats können an der

Anderung folgender Banden im Infrarotspektrum verfolgt werden:

C_6H_5-NCS	2052 cm^{-1} , 2181 cm^{-1}
CH_3-NCS	2104 cm^{-1} , 2223 cm^{-1}

Werden die Verhältnisse der Bandenhöhen bei 2052 cm^{-1} und 2104 cm^{-1} bzw. bei 2181 cm^{-1} und 2223 cm^{-1} von Gemischen beider Isothiocyanate mit bekanntem Gehalt gegen die Konzentration des Phenylisothiocyanats aufgetragen, dann ergeben sich zwei Eichkurven, aus denen sich jeweils ein Konzentrationswert für das Ausgangsamidin entnehmen läßt. Mittelt man diese beiden Werte, dann kann der Fehler, der bei der Bestimmung von 90-10% Phenylisothiocyanat in Gegenwart von 10-90% Methylisothiocyanat zu erwarten ist, mit $\pm 2\%$ angegeben werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde bei konstanter Temperatur ($\pm 0,1^\circ C$) verfolgt, bis mindestens 80% der Umsetzung abgelaufen war.

Die Suche nach einem den gefundenen Zeit-Konzentrations-Werten genügenden Geschwindigkeitsgesetz erwies sich als einfach. Da von je 1-molaren Konzentrationen der Reaktionspartner ausgegangen wurde, ist für eine Reaktion zweiter Ordnung folgendes Geschwindigkeitsgesetz zu erwarten:

$$\frac{1}{[I]} - \frac{1}{[I_0]} = k \cdot t$$

Alle bei den Umsetzungen aquimolarer Mengen gefundenen Zeit-Konzentrations-Werte genügen gut dieser Gleichung, was eine Reaktion zweiter Ordnung beweist. Die bestimmten Geschwindigkeitskonstanten sind:

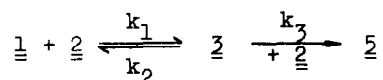
$$\begin{aligned} k_{293} &= 4,0 \pm 0,04 \cdot 10^{-3} && \left[\frac{1}{\text{mol} \cdot \text{min}} \right] \\ k_{303} &= 8,4 \pm 0,1 \cdot 10^{-3} \\ k_{313} &= 14,3 \pm 0,3 \cdot 10^{-3} \\ k_{323} &= 30,0 \pm 0,4 \cdot 10^{-3} \end{aligned}$$

Um die Reaktionsordnung eines einzelnen Reaktanden zu ermitteln, wurde die Reaktionsgeschwindigkeit einer 1-molaren Lösung von Phenylisothiocyanat in N,N,N'-Trimethylbenzamidin bestimmt. Da hier das Amidin gleichzeitig als Lösungsmittel dient, bleibt die Änderung der Amidinkonzentration während der Reaktion gering. Die bei $20^\circ C$ erhaltenen Werte genügen gut einer Reaktion pseudoerster Ordnung mit $k_{293} = 3,8 \pm 0,2 \cdot 10^{-2} [\text{sec}^{-1}]$.

Aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten k_T lassen sich folgende Aktivierungsparameter bestimmen:

$$E_a = 12,5 \text{ kcal mol}^{-1} ; \Delta H_{293}^\ddagger = 12,0 \text{ kcal mol}^{-1} ; \Delta S_{293}^\ddagger = -36,9 \text{ cal} ; \\ \Delta G_{293}^\ddagger = 22,8 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ (EYRING-Gleichung)}$$

Aufgrund der gefundenen Reaktionsordnung läßt sich die Bildung der Austauschprodukte weder über einen Übergangszustand aus 3 Molekeln (direkte Bildung des 1:2-Cycloadduktes 5) noch über einen Reaktionsablauf erklären, bei dem die Bildung von 5 der langsamste Reaktionsschritt ist. Der Angriff von Isocyanaten auf N,N'-disubstituierte Amidine erfolgt schnell und quantitativ, was für trisubstituierte Amidine die Annahme eines sich rasch einstellenden Gleichgewichts nahelegt.



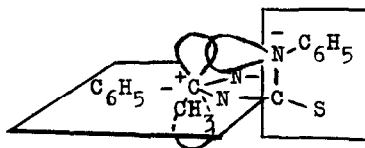
Ein rascher Reaktionsschritt von 3 zum 1,3,5-Triazacyclohexandithion 5, dem ein Gleichgewicht vorgelagert ist, mußte bei einer merklichen Rückreaktion ($k_2 \neq 0$) zu deutlichen Abweichungen von einer Reaktion zweiter Ordnung führen.

Dient das Ausgangsamidin 1 gleichzeitig als Lösungsmittel, dann ist eine höhere Konzentration von 3 und damit eine kleinere von 2 zu erwarten, was die Bildung von 5 verlangsamen sollte. Damit wurde die Weiterreaktion von 3 nach 5 zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, was im Gegensatz zur beobachteten pseudoersten eine pseudozweite Reaktionsordnung erwarten ließe.

Im Gegensatz zu einem Reaktionsablauf über 1:2-Addukte (entsprechend 5), die als gewöhnlich recht stabile Verbindungen in Tetrachlorkohlenstoff ausfallen sollten, ist für einen Reaktionsablauf über 3 und 4, wie auch für die direkte Umsetzung über 4 zu den Austauschprodukten, in jedem Falle die beobachtete Reaktionsordnung zu erwarten. Die Ausbildung eines Dipols 3 und eines viergliedrigen Ringes 4 stehen beide in Einklang mit der gefundenen stark negativen Aktivierungsentropie. Für die untersuchte Austauschreaktion kann daher ein Reaktionsweg über 4 angenommen werden.

Ein solcher Mechanismus ist naheliegend, wenn man die Struktur des Dipolmo-

lekuls 3 genauer betrachtet:



Da die Tendenz zur Einebnung im Dipolmolekül 3 nur gering sein dürfte, ist aufgrund der Größe des Schwefelatoms ²⁾ eine Anordnung zu erwarten, bei der Amidinium- und Thioamidaniumsystem etwa senkrecht zueinander stehen. Die sterisch günstige Anordnung bietet zugleich gute Voraussetzungen zur Überlappung des doppelt besetzten Orbitals des Thioamidstickstoffs mit dem unbesetzten p-Orbital des C-Atoms im Amidiniumteil. Nach einer allgemeinen Umhybridisierung konnte dies zur kurzlebigen Zwischenstufe 4 führen, aus deren Zerfall sich die Austauschprodukte 6 und 7 zwanglos erklären lassen.

Die Größe und Eigenschaften der einzelnen Substituenten hat anscheinend starken Einfluß auf den Reaktionsmechanismus, da bei Umsetzungen von Isocyanaten mit Amidinen neben 1:1-Addukten ⁵⁾ (entsprechend 4) auch 1:2-Addukte ^{2,6)} vom Typ des 1,3,5-Triazacyclohexandionderivates 5 beobachtet und isoliert werden konnten. Amidine mit besonders sperrigen Resten, wie z.B. N,F'-Dimethylpivalamidin, bilden keine Austauschprodukte ²⁾.

Literatur:

- 1) 4. Mitteilung der Reihe: Umsetzungen N-substituierter Amidine mit Heterokumulenen
- 2) 3. Mitteilung: R.Kolb u. G.Schwenker, Chem.Ber. im Druck
- 3) G.Schwenker u. R.Kolb, Tetrahedron 25, 5437 (1969)
- 4) H.Ulrich, B.Tucker u. A.A.R.Sayigh, Angew.Chem. 80, 281 (1968)
- 5) R.Richter, Chem.Ber. 102, 941 (1969)
- 6) R.Richter, Chem.Ber. 101, 3002 (1968)