

CYANAMID ALS NH-AKTIVE KOMPONENTE IN DER SYNTHESE VON DEHYDRO-N-MANNICH-BASEN

A. KREUTZBERGER

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 26 May 1972; Received in the UK for publication 30 May 1972)

Zusammenfassung— In der die Umsetzung einer H-aktiven Verbindung mit s-Triazin (2) und einem sekundären Amin (5) beinhaltenden Dreikomponentenreaktion kann das Cyanamid (1) die Rolle des NH-aktiven Reaktionspartners übernehmen. Initiiert durch den nucleophilen Eingriff von 1 in 2, durchläuft die Reaktion die Zwischenstufen 3 und 4 und bildet unter Mitwirkung von 5 als Endprodukte die Dehydro-N-Mannich-Basen 6. Eine Stütze für den postulierten Reaktionsmechanismus ergibt sich aus der realisierbaren Isolierung des Zwischenproduktes 4 und dessen nachträglicher Umsetzung mit 5 zu 6.

Abstract— In the 3-component-reaction comprising the interaction of an H-active compound with s-triazine (2) and a secondary amine (5), cyanamide (1) may represent the NH-active reactant. Initiated by the nucleophilic attack of 2 by 1, the reaction proceeds via the intermediary steps 3 and 4 and forms, under the action of 5, the dehydro-N-Mannich-bases 6 as the final products. The reaction mechanism postulated is supported by the realizable isolation of intermediate 4 and its subsequent conversion into 6 by means of 5.

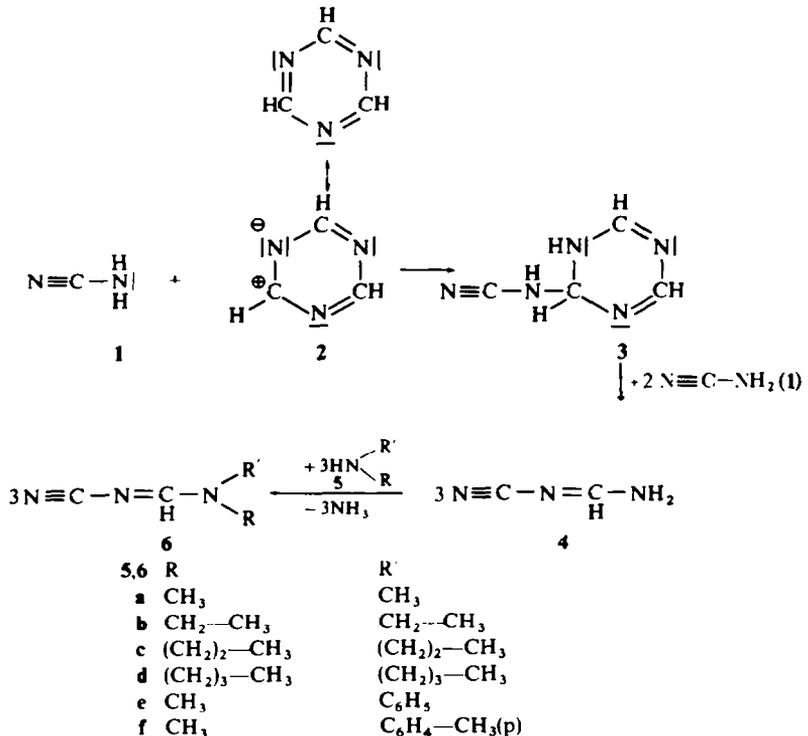
DIE unter der Einwirkung nucleophiler Reagenzien initiierte Ringspaltung des s-Triazins führt im Primärschritt zur Aminomethinylierung des angreifenden Nucleophils und findet auf dieser Stufe, wie im Falle einer blausäurefreien Durchführung der Gattermannschen Aldehydsynthese,^{1,2} unter bestimmten Reaktionsbedingungen ihren Abschluss. In anderen Fällen stabilisiert sich jedoch das primär gebildete Aminomethinylierungsprodukt in freiwillig ablaufenden Folgereaktionen unter Ausbildung spezieller Endprodukte, wie Formamidinen,^{3,4} Indolizinen⁵ oder Amino-pyrimidinen.^{6,7}

Als jedoch in Analogie zu diesen Reaktionstypen Umsetzungen von s-Triazin mit heterocyclischen Aminen untersucht und in Fällen des Ausbleibens einer Reaktion überschüssiges Amin, z. B. Morpholin oder Piperidin, zum Reaktionsgemisch hinzugegeben wurde, setzte ein ungewöhnlicher Reaktionsablauf ein. Die aus dem Zusammenwirken eines NH-aktiven Reaktionspartners, wie eines 2-Amino-1,3,4-thiodiazols, mit s-Triazin als Mittelkomponente und einem sekundären Amin resultierenden Endprodukte lassen sich in Anlehnung an die Mannichkondensation als Dehydro-N-Mannich-Basen auffassen.⁸

Bei der Untersuchung des Anwendungsbereiches dieser Reaktion zeigte sich, dass das auch in anderen Reaktionstypen als stark nucleophiler Reaktionspartner^{9,10} auftretende Cyanamid (1) in der Dreikomponentenreaktion als NH-aktiver Reaktionsteilnehmer fungieren kann. So resultiert aus der Reaktion des Cyanamids (1) mit s-Triazin (2) und Dimethylamin-hydrochlorid (5a HCl) das N,N-Dimethyl-N'-cyanformamidin (6a). Da jedoch in dieser Reaktion durch den Einsatz des Hydrochlorids von 5a sich das Problem einer Trennung des entstandenen 6a von mitge-

bildetem NH_4Cl stellte, wurden weitere Untersuchungen mit der freien Base **5a** unter der Zielsetzung einer Vereinfachung dieser Synthese durchgeführt. Obwohl bei Einsatz der freien Base **5a** infolge ihres niedrigen Siedepunktes von $6-9^\circ$ tiefere Reaktionstemperaturen und damit längere Reaktionszeiten notwendig wurden, konnten nach dieser Methodik quantitative Ausbeuten an **6a** erzielt werden. Wegen der höheren Siedepunkte der homologen Amine **5b**, **5c** und **5d** konnten diese bei höheren Reaktionstemperaturen und kürzeren Reaktionszeiten zu den korrespondierenden N,N-Dialkyl-N'-cyan-formamidinen **6b**, **6c** und **6d** umgesetzt werden. Dass auch einen aromatischen Ring tragende sekundäre Amine diese Dreikomponentenreaktion eingehen können, beweisen die zu den N-Alkyl-N-aryl-N'-cyan-formamidinen **6e** und **6f** führenden Umsetzungen **1** + **2** + N-Methylanilin (**5e**) bzw. Methyl-p-toluidin (**5f**).

Als Initialschritt dieses Reaktionstyps ist der zu dem Intermediärprodukt **3** führende nucleophile Eingriff des Cyanamids (**1**) in ein aus der Mesomerie des s-Triazins (**2**) resultierendes positiviertes C-Atom in Betracht zu ziehen. Dieser Vorgang kann sich aufgrund der zwei weiteren in **2** vorhandenen polarisierbaren Doppelbindungen noch zweimal unter gleichzeitiger Spaltung des s-Triazinringes wiederholen. Das hierbei gebildete weitere Zwischenprodukt **4** geht schliesslich durch Reaktion mit sekundärem Amin (**5**) in die N,N-disubstituierten N'-Cyanformamide (**6**) über. Diese Endprodukte sind gegenüber den bei der Mannich-Kondensation beispielsweise mit Mandelsäure-amid¹¹ oder Benzamid¹² als den NH-aktiven Komponenten gebildeten Basen um zwei H-Atome ärmer und lassen sich deshalb als Dehydro-N-Mannich-Basen ansprechen.



Der postulierte Reaktionsmechanismus findet eine Stütze in der Isolierung des im vorhergehenden als Zwischenprodukt **4** bezeichneten Cyan-formamidins und nachträglichen Umsetzung desselben mit sekundärem Amin (**5**) unter Bildung von **6**. In Anlehnung an diesen Befund ergab sich als vorteilhafteste Durchführungsart dieser Dreikomponentenreaktion die Zugabe des sekundärenamins (**5**) zu dem bereits in der Reaktionslösung vorhandenen und durch kurzes Erhitzen von **1** mit **2** hergestellten Zwischenprodukt **4**. Dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Strukturtyp der Dehydro-N-Mannich-Basen (**6**) sind auch die bereits früher beschriebenen und aus der Dreikomponentenreaktion unter Verwendung von Anilinderivaten,³ 9-Aminomethyliden-fluoren¹³ oder Phenylhydrazin¹³ hervorgegangenen Verbindungen zuzuordnen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Messingblock bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Cyan-formamidin (**4**)

Zu einer Lösung von **2** (8.1 g; 0.1 Mol) in 40 ml Äthanol wird eine Lösung von **1** (12.6 g; 0.3 Mol) in 20 ml Äthanol tropfenweise hinzugefügt. Das klare Reaktionsgemisch wird 3.5 Std auf 70° erwärmt. Beim Abkühlen fallen weisse Kristalle aus, die abgesaugt und i. Vak. getrocknet werden. Durch Einengen der Mutterlauge kann eine weitere Substanzmenge gewonnen werden. Gesamtausbeute: 18.9 g (91 % d.Th.). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp.: 136–137°. Keine Mischschmp.-Depression mit einer auf anderem Wege¹⁴ dargestellten Substanzprobe. (C₂H₃N₃ (69.07) Ber: C, 34.78; H, 4.38; N, 60.84. Gef: C, 35.06; H, 4.59; N, 60.87 %).

N,N-Dimethyl-N'-cyan-formamidin (**6a**)

(a) Aus Dimethylamin-hydrochlorid (**5a** HCl). Das durch 2stdg. Erhitzen von **2** (4 g; 0.05 Mol) und **1** (6.3 g; 0.15 Mol) in 20 ml absol. Pyridin auf dem Wasserbad erhaltene Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten mit **5a** (12.2 g; 0.15 Mol) versetzt und 5 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach vorübergehender Bildung einer klaren Lösung fiel noch während des Erwärmens eine Festsubstanz aus. Nach mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur abgesaugt, erwies sich diese Fraktion als NH₄Cl. Nach weiterem Stehen des Filtrats fiel ein weiterer kristalliner Niederschlag aus, der sich als ein aus NH₄Cl + **6a** bestehendes Gemisch herausstellte. Die letzte aus dem Filtrat auskristallisierte Fraktion konnte nach dem Umkristallisieren aus Äthanol als **6a** identifiziert werden. Schmp. 75–76°. Ausbeute: 14.7 g (64 % d.Th.). (C₄H₇N₃ (97.1) Ber: C, 49.46; H, 7.27; N, 43.27. Gef: C, 49.48; H, 7.31; N, 42.99 %).

(b) Aus Dimethylamin (**5a**). Nach 2stdg. Erhitzen eines aus **2** (4 g; 0.05 Mol), **1** (6.3 g; 0.15 Mol) und 80 ml absol. Äthanol bestehenden Gemisches zum Sieden und Abkühlen der erhaltenen Lösung wurden 6.8 g (0.15 Mol) mittels einer Methanol-Trockeneis-Mischung gekühltes **5a** hinzugefügt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch bei 0° für 10 Std. gerührt und dann 6 Tage bei –20° sich selbst überlassen. Die hierbei ausgefallene Festsubstanz wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: quantitativ. Farblose Nadeln vom Schmp. 75–76°. Die Verbindung erwies sich als identisch mit der nach (a) erhaltenen Substanz.

N,N-Diäthyl-N'-cyan-formamidin (**6b**)

Zu der durch 2stdg. Erhitzen von **2** (4 g; 0.05 Mol) und **1** (6.3 g; 0.15 Mol) in 60 ml absol. Äthanol zum Sieden erhaltenen farblosen Lösung wurden nach dem Abkühlen **5b** (11 g; 0.15 Mol) portionsweise hinzugefügt. Die hierbei auftretende Orangefärbung ging während des anschließenden 3stdg. Erhitzens auf dem Wasserbade in eine Rottönung über. Nach 2tägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abgedampft, eine in Spuren ausgefallene Festsubstanz abgesaugt und das zurückbleibende rote Öl der Vakuumdestillation unterworfen. Nach mehrmaligem Fraktionieren wurde als Hauptfraktion **6b** in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Sdp._{0.25} = 136–137°; n_D²⁰ = 1.5080; Ausbeute: 15.3 g (81 % d.Th.). (C₆H₁₁N₃ (125.2) Ber: C, 57.57; H, 8.86; N, 33.57. Gef: C, 57.72; H, 8.89; N, 33.38 %).

N,N-Di-(n-propyl)-N'-cyan-formamidin (6c)

Die durch 2stdg. Erhitzen eines Reaktionsgemisches von **2** (4 g; 0.05 Mol), **1** (6.3 g; 0.15 Mol) und 40 ml absol. Äthanol auf dem siedenden Wasserbad erhaltene klare Reaktionslösung wird nach dem Abkühlen mit **5c** (15.2 g; 0.15 Mol) versetzt. Nach 8stdg. Erhitzen unter Rückfluss resultiert ein gelbliches klares Reaktionsgemisch. Der beim Einengen hinterbleibende sirupartige Rückstand kristallisiert nach Anreiben und Tiefkühlung. Das Kristallinat wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 13.1 g (57% d. Th.). Schmp. 36–37°. ($C_8H_{15}N_3$ (153.2) Ber: C, 62.71; H, 9.87; N, 27.43. Gef: C, 62.70; H, 9.85; N, 27.26%).

N,N-Di-(n-butyl)-N'-cyan-formamidin (6d)

Die durch 2stdg. Erhitzen von **2** (4 g; 0.05 Mol) und **1** (6.3 g; 0.15 Mol) in 40 ml absol. Äthanol zum Sieden erhaltene klare Lösg. wurde nach dem Abkühlen portionsweise mit **5d** (19.4 g; 0.15 Mol) versetzt und erneut 4 Std. unter Rückfluss und Rühren erhitzt. Nach Abkühlen, 4tägigem Stehen bei Raumtemperatur und Abfiltrieren einer geringen Menge Festsubstanz wurde das zurückbleibende Öl der Vakuumdestillation unterworfen. Durch mehrfache Fraktionierung wurde als Hauptfraktion **6d** eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.16} = 155–156° erhalten; $n_D^{23.5} = 1.4973$; Ausbeute: 16.6 g (71% d. Th.). ($C_{10}H_{19}N_3$ (181.3) Ber: C, 66.25; H, 10.57; N, 23.18. Gef: C, 66.00; H, 10.47; N, 23.27%).

N-Methyl-N-phenyl-N'-cyan-formamidin (6e)

Das durch portionsweises Eintragen von **1** (6.3 g; 0.15 Mol) in eine Lösung von **2** (4 g; 0.05 Mol) in 40 ml Äthanol erhaltene Reaktionsgemisch geht während 2stdg. Erhitzens zum Sieden in eine farblose, klare Lösung über. Beim Versetzen der abgekühlten Lösung mit **5e** (16 g; 0.15 Mol) in kleinen Anteilen setzt schnell Umsetzung unter Entwicklung von Ammoniak ein. Das gesamte Reaktionsgut wird nochmals 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und bleibt dann zur Kristallisation mehrere Tage sich selbst überlassen. Das ausgefallene Kristallinat beläuft sich nach dem Absaugen und Trocknen auf 18.8 g (79% d. Th.). Umkristallisation aus Methanol führt zu farblosen Nadeln vom Schmp. 88–89°. ($C_9H_9N_3$ (159.2) Ber: C, 67.90; H, 5.70; N, 26.40. Gef: C, 67.98; H, 5.75; N, 26.18%).

N-Methyl-N-(p-tolyl)-N'-cyan-formamidin (6f)

Nach Eintragen von **5f** (18.2 g; 0.15 Mol) in eine durch 2stdg. Erhitzen von **2** (4 g; 0.05 Mol), **1** (6.3 g; 0.15 Mol) und 40 ml absol. Äthanol hergestellte Reaktionslösung wurde Umsetzung der Komponenten durch Erhitzen während 2 Std. unter Rückfluss erreicht. Unter Entwicklung von Ammoniak trat hierbei Orangefärbung des klaren Reaktionsgemisches ein. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemperatur und anschließend unter Eiskühlung setzte Kristallisation farbloser Festsubstanz ein. Die durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol erhaltenen farblosen Prismen zeigten einen Schmp. von 117–118°. Ausbeute: 23.2 g (89% d. Th.). ($C_{10}H_{11}N_3$ (173.2) Ber: C, 69.34; H, 6.40; N, 24.26. Gef: C, 69.45; H, 6.33; N, 24.11%).

Dem Fond der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, gilt mein Dank für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke A.G., Trostberg/Oberbayern, speziell für die Überlassung von Cyanamid.

LITERATUR

- ¹ A. Kreutzberger, *Arch. Pharmaz.* **302**, 828 (1969)
- ² A. Kreutzberger, *Z. Chem.* **10**, 383 (1970)
- ³ A. Kreutzberger und M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc. (C)* 1282 (1969)
- ⁴ A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Letters* 3635 (1971)
- ⁵ A. Kreutzberger und D. Abel, *Arch. Pharmaz.* **302**, 701 (1969)
- ⁶ A. Kreutzberger und D. Abel, *Ibid.* **302**, 362 (1969)
- ⁷ A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Chemiker-Ztg.* **96**, 111 (1972)
- ⁸ A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Angew. Chem.* **84**, 109 (1972); *Ibid. internat. Edit.* **11**, 144 (1972)
- ⁹ M. Giua und R. Petronio, *J. Prakt. Chem.* [2] **110**, 289 (1925)
- ¹⁰ O. Diels und R. Gollmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **44**, 3158 (1911)
- ¹¹ A. Einhorn und R. Feibelmann, *Liebigs Ann.* **361**, 140 (1908)
- ¹² H. Hellmann und G. Haas, *Chem. Ber.* **90**, 50 (1957)
- ¹³ A. Kreutzberger und D. Abel, *Arch. Pharmaz.* **303**, 107 (1970)
- ¹⁴ K. Shirai, K. Odo und K. Sugino, *J. Org. Chemi.* **23**, 100 (1958)