

HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER
und ALFRED HOFMANN

Säureamid-Reaktionen, XXXVII¹⁾

Über die Umsetzungen von Amidinen mit Formylierungsmitteln:
Synthesen 2.4-disubstituierter *s*-Triazine

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 3. Juli 1963)

Bei der Umsetzung von Amidinen mit Formylierungsmitteln (Ameisensäure-
äthylester, Dimethylformamid-diäthylacetal) entstehen nicht die erwarteten
Formylamide, sondern 2.4-disubstituierte *s*-Triazine.

Im Rahmen unserer Untersuchungen auf dem Gebiet der Säureamide ist uns durch Alkylierung oder Acylierung von Formamid die Synthese des Trisformaminomethans gelungen²⁾. Diese Verbindung diente in der Folgezeit zu Synthesen zahlreicher heterocyclischer Verbindungen³⁻⁷⁾, wobei die einzelnen Reaktionsabläufe über das hypothetische Formylformamidin formuliert wurden.

Nachdem wir kürzlich den thermischen Zerfall des Trisformaminomethans quantitativ untersucht und aufgrund der Zerfallsprodukte wiederum Formylformamidin als Zwischenprodukt angenommen haben¹⁾, versuchten wir, diese Verbindung selbst oder andere durch Mesomerie stabilisierte Formylamide zu synthetisieren. Dabei ergab sich durch Selbstkondensation dieser Formylamide ein präparativer Weg zu 2.4-disubstituierten *s*-Triazinen.

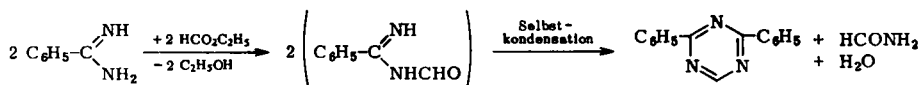
In der Literatur ist lediglich die Synthese von Formylbenzamidin aus Benzamidin und Ameisensäure-äthylester (Reaktionstemperatur 80°) beschrieben⁸⁾. Beim Nacharbeiten erhielten wir jedoch eine Verbindung, die mit 2.4-Diphenyl-*s*-triazin⁹⁾ keine Schmelzpunktsdepression ergab und auch in IR-Spektrum und Analyse mit diesem Triazin übereinstimmte.

Die in der Literatur für Formylbenzamidin angegebenen Daten (CH-Werte fehlen!) sind nicht charakteristisch für diese Verbindung, wie der Vergleich mit 2.4-Diphenyl-*s*-triazin zeigt:

- 1) XXXVI. Mitteil.: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und A. HOFMANN, Chem. Ber. 96, 3260 [1963], vorstehend.
- 2) H. BREDERECK, R. GOMPPER, H. REMPFER, K. KLEMM und H. KECK, Chem. Ber. 92, 329 [1959].
- 3) H. BREDERECK, R. GOMPPER und B. GEIGER, Chem. Ber. 93, 1402 [1960].
- 4) H. BREDERECK, O. SMERZ und R. GOMPPER, Chem. Ber. 94, 1883 [1961].
- 5) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und R. SAUTER, Chem. Ber. 95, 2049 [1962].
- 6) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und W. RESEMANN, Chem. Ber. 95, 2796 [1962].
- 7) G. TSATSARONIS und F. EFFENBERGER, Chem. Ber. 94, 2876 [1961].
- 8) C. GRUNDMANN, L. SCHWENNICKER und E. BEYER, Chem. Ber. 87, 19 [1954].
- 9) H. GOLD, Angew. Chem. 72, 956 [1960].

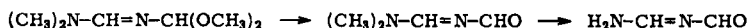
Formylbenzamidin, ber. C 66.83 H 5.44 N 18.91, gef. N 19.05⁸⁾, Schmp. 85–86⁸⁾. 2,4-Diphenyl-*s*-triazin, ber. C 77.22 H 4.75 N 18.03, gef. (die Werte stammen aus der von uns nach l. c.⁸⁾ dargestellten Verbindung) C 77.15 H 4.65 N 18.32, Schmp. 88°.

Es lag daher der Schluß nahe, daß bei der Reaktionstemperatur von 80° das Formylbenzamidin nur intermediär entsteht und sich sofort analog der Bildung von *s*-Triazin aus Formylformamidin¹⁾ zu 2,4-Diphenyl-*s*-triazin kondensiert:



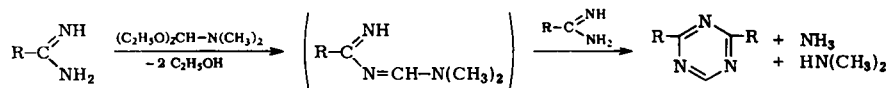
Für das Reaktionsschema spricht, daß wir als Nebenprodukt Benzamidin-formiat isolieren konnten. Das bei der Selbstkondensation entstehende Wasser kann in Anwesenheit des alkalisch reagierenden Benzamidins den Ameisensäure-äthylester verseifen und die Ameisensäure mit Benzamidin Benzamidin-formiat bilden. Auch bei Reaktionstemperaturen von 30 oder 40° konnten wir kein Formylbenzamidin isolieren, vielmehr entstanden wiederum in geringer Menge 2,4-Diphenyl-*s*-triazin sowie Benzamidin-formiat. Ebenso negativ verliefen die Versuche mit Formylfluorid als Formylierungsmittel.

Wir versuchten *N*-Formyl-formamidin darzustellen: im *N,N*-Dimethyl-*N'*-formyl-formamidin-dimethylacetal⁹⁾ sollte die Acetalgruppe zur Formylgruppe verseift und anschließend die Dimethylamino-Gruppe durch die Aminogruppe ersetzt werden:



Wir erhielten jedoch selbst bei der schonenden Hydrolyse mit 1 *n* HCl nach K. HENKEL und F. WEYGAND¹⁰⁾ nur Dimethylformamid und eine geringe Menge 2-Dimethylamino-*s*-triazin. Wegen der fehlenden Mesomeriemöglichkeit mit dem Phenylkern wird Formylformamidin noch instabiler als Formylbenzamidin sein; es ist deshalb bei Raumtemperatur erst recht nicht isolierbar.

Es lag nahe, ganz allgemein die bisher nur schwer zugänglichen 2,4-disubstituierten *s*-Triazine aus Amidinen und geeigneten Formylierungsmitteln darzustellen. Als Amidine setzten wir Acetamidin, Propionamidin, Benzamidin, Phenacetamidin sowie Nicotinsäureamidin, als Formylierungsmittel Dimethylformamid-diäthylacetal und Ameisensäure-äthylester ein. Die 2,4-disubstituierten *s*-Triazine gewannen wir in befriedigenden bis mäßigen Ausbeuten (Tab. 1). Bei Verwendung von Ameisensäure-ester fielen die bisher noch nicht bekannten Amidinformiate als Nebenprodukte an.



Es handelt sich bei dieser Reaktion um eine Kondensation des intermediär entstehenden *N,N*-Dimethylaminomethylen-amidins mit noch vorhandenem Amidin.

¹⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 812 [1943].

Tab. 1. 2.4-Disubstituierte *s*-Triazine aus Amidinen und Formylierungsmitteln

-amidin	Formylierungs- mittel	- <i>s</i> -triazin	Ausb. (% d.Th.)	Schmp. (°C)	Sdp. °C/Torr
Acet-	Ameisensäure- äthylester	2.4-Dimethyl-	39	45—46	139—142/735
Propion-	Ameisensäure- äthylester	2.4-Diäthyl-	35	—	172/733
Benz-	Dimethylformamid- diäthylacetal	2.4-Diphenyl-	37	85	—
Phenacet-	Dimethylformamid- diäthylacetal	2.4-Dibenzyl-	13	82	—

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Versuche zur Darstellung von Formylbenzamidin

a) Nach l. c.⁸⁾: Man setzt 30 g *Benzamidin-hydrochlorid* in 45 ccm absol. Äthanol mit 4.5 g *Natrium* in 90 ccm absol. Äthanol um, saugt das ausgefallene Natriumchlorid ab, engt das Filtrat i. Vak. bis zur Sirupkonsistenz ein, gibt 15 ccm *Ameisensäure-äthylester* zu und erhitzt 1½ Stdn. unter Rückfluß (80°). Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen und erhält nach Absaugen und mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol ein Produkt mit Schmp. 88° (Lit.⁸⁾: 85—86°).

b) Man tropft innerhalb von 30 Min. bei Raumtemperatur zu 12.0 g (0.1 Mol) *Benzamidin* in 10 ccm absol. Äthanol 7.4 g (0.1 Mol) *Ameisensäure-äthylester*, erhitzt 1½ Stdn. unter Rückfluß (80°), saugt die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht mit absol. Äthanol. Ausb. 2.4 g (15% d. Th.) *Benzamidin-formiat*, Schmp. 170—174°, aus absol. Äthanol Schmp. 176°.

$C_7H_8N_2 \cdot HCO_2H$ (166.2) Ber. C 57.82 H 6.07 N 16.86 Gef. C 58.03 H 5.98 N 16.77

Aus dem Filtrat gewinnt man nach Stehenlassen im Kühlschrank 3.5 g (30% d. Th.) Kristalle, Schmp. 76—80°, aus absol. Äthanol, Ausb. 1.6 g (14% d. Th.), Schmp. 85—87°.

Die Misch-Schmpp. mit der nach a) und b) dargestellten Verbindung sowie mit 2.4-Diphenyl-*s*-triazin (dargestellt nach l. c.⁹⁾, Schmp. 88°, Lit.⁹⁾: 76—77° zeigten keine Depression. Analysenprobe: Schmp. 88° (aus absol. Äthanol).

$C_{15}H_{11}N_3$ (233.3) Ber. C 77.22 H 4.75 N 18.03 Gef. C 77.15 H 4.65 N 18.32

c) Zu 6.0 g (0.1 Mol) *Ameisensäure-methylester* läßt man bei 40° innerhalb einer Stde. 12.0 g (0.1 Mol) *Benzamidin* in 30 ccm absol. Äthanol tropfen, läßt nach 20 Stdn. bei 40° im Kühlschrank abkühlen, saugt den Niederschlag ab, löst ihn bei max. 40° in absol. Äthanol und läßt die Lösung bei -25° ausfrieren. Ausb. 3.3 g (28% d. Th.) *Benzamidin-formiat*, Schmp. und Misch-Schmp. mit nach b) gewonnenem 170—175°. Aus dem ersten Filtrat erhält man nach Abkühlen auf -25° 0.3 g (3% d. Th.) 2.4-Diphenyl-*s*-triazin in feinen Nadeln, Schmp. 81—85°, aus absol. Äthanol Schmp. und Misch-Schmp. mit den nach a) und b) dargestellten Verbindungen 86—88°.

Aus den beiden übrigen Filtraten erhält man nach Einengen i. Vak. bei max. 40° Badtemperatur 6.1 g (51% d. Th.) *Benzamidin* zurück, das als Pikrat nachgewiesen wurde, Schmp. 234° (aus Äthanol), Lit.¹¹⁾: Schmp. 233°.

d) Man verfuhr wie unter c) beschrieben, jedoch bei einer Reaktionstemperatur von 30°. Rohausb. 5.4 g (32% d. Th.) *Benzamidin-formiat*, Schmp. 166—170°, Schmp. und Misch-Schmp. 176° (aus Äthanol). Das Filtrat wird i. Vak. bei 30° (Badtemp.) eingengt und aus einer Probe des nicht kristallisierenden Sirups (7.9 g) mit äthanolischer Pikrinsäure Benzami-

11) H. STRAIN, J. Amer. chem. Soc. 49, 1558 [1927].

din-pikrat, Schmp. und Misch-Schmp. 234°, gefällt. Zu dem Sirup gibt man 30 ccm Wasser, filtriert die unlöslichen feinen Flocken ab, löst sie in Äthanol und versetzt die Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Nach 3stdg. Köhlen auf -4° werden die feinen, farblosen Nadeln abgesaugt. Ausb. 0.1 g 2.4-Diphenyl-s-triazin, Schmp. und Misch-Schmp. mit den nach a), b) und c) dargestellten Verbindungen 87–88°.

Versuch zur Darstellung von N-Formyl-formamidin

Bei Raumtemperatur läßt man zwecks Hydrolyse nach l. c.¹⁰⁾ 3.6 g 1 n HCl zu 14.6 g (0.1 Mol) N.N-Dimethyl-N'-formyl-formamidin-dimethylacetal innerhalb von 15 Min. zutropfen, rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur, destilliert überschüss. Salzsäure und Wasser i. Vak. ab und bei 41–42°/12 Torr 4.8 g Dimethylformamid. Nach wiederholter Destillation Sdp.₇₃₅ 152°, n_D^{20} 1.4293 (Lit.¹²⁾: Sdp.₇₅₈ 153°, n_D^{20} 1.4294). Der Rückstand wird an der Ölpumpe destilliert; im Kühler bilden sich farblose Kristalle, die in einen auf -10° gekühlten Kühlfinger sublimiert werden. Nach mehrfacher Wiederholung der Sublimation erhält man 0.5 g äußerst hygroskopische, farblose Kristalle, die zwischen 75 und 81° schmelzen. Das Pikrat zeigt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol den Schmp. 178° des 2-Dimethylamino-s-triazin-pikrats (Lit.¹³): 177–179°.

$C_5H_8N_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (353.2) Ber. C 37.42 H 3.14 N 27.77

Gef. C 37.37 H 3.12 N 27.75 Mol.-Gew. 351.4, 350.9

2.4-Dimethyl-s-triazin: Zu 17.4 g (0.3 Mol) Acetamidin läßt man bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Min. 22.2 g (0.3 Mol) Ameisensäure-äthylester zutropfen, erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß, saugt die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht sie 2mal mit je 3 ccm absol. Äthanol. Ausb. 5.9 g (19% d. Th.) Acetamidin-formiat, Schmp. 205° (Zers.), aus absol. Äthanol Schmp. 208–209°.

$C_2H_6N_2 \cdot HCO_2H$ (104.1) Ber. C 34.61 H 7.75 N 26.91 Gef. C 34.61 H 7.75 N 27.00

Nach Abdestillieren des Äthanol erhält man aus der Mutterlauge eine farblose Flüssigkeit, Sdp.₇₃₅ 139–142°, die teilweise kristallisiert. Ausb. 6.3 g (39% d. Th.) 2.4-Dimethyl-s-triazin, Schmp. 45–46° (Lit.¹⁴): 46°.

2.4-Diäthyl-s-triazin: Aus 14.4 g (0.2 Mol) Propionamidin in 30 ccm absol. Äthanol und 14.8 g (0.2 Mol) Ameisensäure-äthylester erhält man, wie vorstehend beschrieben, nach 1½stdg. Erhitzen unter Rückfluß 4.7 g (20% d. Th.) Propionamidin-formiat, Schmp. 132–136°, aus absol. Äthanol Schmp. 138°.

$C_3H_8N_2 \cdot HCO_2H$ (118.1) Ber. C 40.66 H 8.53 N 23.71 Gef. C 40.72 H 8.53 N 23.75

Nach Abdestillieren des Äthanol erhält man aus der Mutterlauge eine Flüssigkeit, Sdp.₇₃₅ 160–165°, die sich in 2 Schichten trennt. Die obere wird abgetrennt und destilliert. Ausb. 4.8 g (35% d. Th.) 2.4-Diäthyl-s-triazin, Sdp.₇₃₃ 172°, n_D^{20} 1.4710, farblose Flüssigkeit.

$C_7H_{11}N_3$ (137.2) Ber. C 61.28 H 8.08 N 30.63 Gef. C 61.34 H 7.88 N 30.30

2.4-Diphenyl-s-triazin: Zu 14.4 g (0.12 Mol) Benzamidin in 10 ccm absol. Äthanol läßt man bei 50–55° innerhalb von 15 Min. 17.6 g (0.12 Mol) Dimethylformamid-diäthylacetal tropfen und hält das Reaktionsgemisch danach 1 Stde. auf 50–55°. Das überschüss. Acetal wird an der Ölpumpe bei max. 50–55° (Badtemp.) abdestilliert, der Rückstand mit 10 ccm 50-proz. Äthanol versetzt und nach Stehenlassen im Kühlschränk werden 5.7 g (41% d. Th.) Nadelchen Schmp. 50–56° abgesaugt, aus absol. Äthanol Ausb. 5.1 g (37% d. Th.) Schmp. und Misch-Schmp. 85°.

12) J. W. BRÜHL, Phys. Chem. 22, 389 [1897].

13) O. SMERZ, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1960.

14) H. SCHROEDER und C. GRUNDMANN, J. Amer. chem. Soc. 78, 2447 [1956].

2.4-Dibenzyl-s-triazin

a) Zu 13.4 g (0.1 Mol) *Phenacetamidin* in 10 ccm absol. Äthanol läßt man bei 40–45° innerhalb von 15 Min. 14.7 g (0.1 Mol) *Dimethylformamid-diäthylacetal* tropfen und erwärmt danach 1 Stde. auf 50–55°. Nach Stehenlassen im Kühlschrank werden 1.3 g Nadelchen abgesaugt, Schmp. 75–79°. Die Mutterlauge wird i. Vak. (Ölpumpe) bei 40° (Badtemp.) eingengt und der zähe, sirupöse Rückstand mit 6 ccm absol. Äthanol versetzt. Nach mehreren Tagen im Kühlschrank werden 0.4 g Kristalle abgesaugt, Schmp. 73–78°. Gesamtausb. 1.7 g (13 % d. Th.), Schmp. 82° (Lit.¹⁵⁾: 80–82°), nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol.

b) Aus 18.5 g (0.14 Mol) *Phenacetamidin* in 10 ccm absol. Äthanol und 14.8 g (0.2 Mol) *Ameisensäure-äthylester* wie beim 2.4-Dimethyl-s-triazin beschrieben. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß werden die Kristalle aus dem warmen Reaktionsgemisch abgesaugt und mit wenig absol. Äthanol gewaschen. Ausb. 3.1 g, Schmp. 190–192° (Zers.). Aus der Mutterlauge fallen beim Abkühlen weitere 2.9 g vom Schmp. 170–184° (Zers.), aus Äthanol Ausb. 2.1 g, Schmp. 185–192° (Zers.). Gesamtausb. 5.2 g (21 % d. Th.) *Phenacetamidin-formiat*, aus absol. Äthanol Schmp. 195–196° (Zers.).

$C_9H_{10}N_2 \cdot HCO_2H$ (180.2) Ber. C 59.98 H 6.71 N 15.55 Gef. C 60.39 H 7.02 N 15.17

Nach Einengen der Mutterlauge i. Vak. werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Aus Äthanol kommen neben einer 1. Fraktion von verunreinigtem *Phenacetamidin-formiat* (1.1 g, Schmp. 165–181°) 0.1 g *2.4-Dibenzyl-s-triazin*, Schmp. 75–76°, keine Schmp.-Depression mit authent. Verbindung.

¹⁵⁾ F. C. SCHAEFER und G. A. PETERS, J. Amer. chem. Soc. 81, 1470 [1959].