

Z Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Mat. Fiz. Chem. U. M. C. S.
Kierownik: doc. dr Wojciech Dymek

Wojciech DYMEK

O pochodnych acetamidyny
О производных ацетамидина
Über Derivate von Acetamidin

Acetamidyna jak też jej pochodne alkilowe i aryłowe znalazły duże zastosowanie w syntezie organicznej jako półprodukty do otrzymania wielu związków heterocyklicznych.

Również niektóre połączenia tego typu stosuje się w lecznictwie, jako środki miejscowo znieczulające (holokaina, diokaina).

W związku z tym istnieje szereg metod służących do otrzymywania tego rodzaju połączeń.

Celem niniejszej pracy było uzyskanie jedno-N-podstawnych i N, N'-dwo-podstawnych acetamidyny, potrzebnych do dalszych syntez, z uwzględnieniem metod najbardziej nadających się do tego celu.

W pierwszym etapie zajęto się opracowaniem N-fenyl-o-acetamidyny.

Po raz pierwszy związek ten otrzymał Bernthsen (1), ogrzewając acetonitryl z chlorowodorkiem aniliny w zatopionej rurze. Uzyskaną N-fenyl-o-acetamidynę określił jako olej, ze względu na trudności usunięcia zanieczyszczeń powstałych w czasie reakcji.

F. C. Cooper i M. W. Partridge (2) zmodyfikowali tę metodę w ten sposób, że reakcję acetonitrylu z chlorowodorkiem aniliny przeprowadzili w roztworze eterowym, nasyconym chlorowodorem w temperaturze pokojowej. Niedogodnością tej metody jest zbyt mała szybkość reakcji. Reakcja trwa od jednego do dwóch miesięcy.

Metoda P. Oxleya i W. F. Shorta (3) polegająca na działaniu na ester fenylsulfonowy ketoksymu amoniakiem jest mało wydajna.

Najdogodniejszy sposób prowadzący do uzyskania tego połączenia wydawał się podany przez A. J. Hilla i J. Rabinowitza (4), przy pomocy którego uzyskali oni N-p-etoksyfenyloacetamidynę, działając p-fenetydyną na ester acetiminoetylowy w roztworze eterowym.

Przy użyciu tej metody otrzymano oprócz N-fenyloacetamidyny jeszcze parę innych amidyn tego rodzaju, a mianowicie N-p-toliloacetamidynę o t. t. 103—105°, określoną w literaturze jako topiącą się w 95—96°, N- α -naftyloacetamidynę (gęsty olej), oraz nieznaną w literaturze N- β -naftyloacetamidynę (t. t. 90—91) i N- α -pirydyloacetamidynę (t. t. 60—62°).

Związki te określono bliżej jako pikryniany. Pod wpływem chlorku benzoilu w roztworze alkalicznym atomy wodoru grupy aminowej wspomnianych amidyn ulegają podstawieniu resztami benzoilowymi, a uzyskane pochodne dwubenzoilowe przedstawiają się jako dobrze krystalizujące połączenia.

Ogrzewane z olejkami arylogorczyznymi w roztworze alkoholowym tworzą łatwo krystalizujące N-arylo-N'-aryloamino-tioformyloacetamidyny.

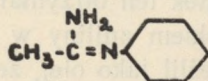
Z dwupodstawnych acetamidyny zajęto się N-fenylo-N'-metyloacetamidyną. Połączenie to uzyskali P. Oxley i W. F. Short (3) działając na ester fenylo-sulfonowy odpowiedniego ketoksymu metyloamina.

W toku niniejszej pracy stwierdzono, że łatwiej połączenie to można uzyskać przez traktowanie N-metyloacetamidu PCl_5 w roztworze chloroformowym i na powstały imidochlorek działać aniliną.

Część doświadczalna

(współpracownicy Janusz Charytoniuk i Zenon Pałka)

N-fenyloacetamidyna



17,4 g (0,2 m) eteru acetiminoetylowego w 50 ml abs. eteru zadaje się roztworem świeżo destylowanej aniliny 18,6 (0,2 m) w 50 ml abs. eteru.

Mieszaninę szczelnie zamkniętą pozostawia się na 18 dni w temperaturze pokojowej. Po oddestylowaniu eteru powstały olej pozostawia się w eksikatorze próżniowym na kilkanaście godzin do skrzepnięcia. Skrzepniętą masę rozpuszcza się w 100 ml 20% kw. solnego, zobojętnia kwaśnym węglanem sodowym i ekstrahuje chloroformem,

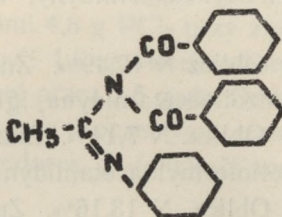
celem usunięcia zanieczyszczeń. Roztwór wodny alkalinizuje się mocno KOH i ponownie ekstrahuje chloroformem. Po osuszeniu roztworu chloroformowego K_2CO_3 i oddestylowaniu chloroformu, pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego. Igły o t. t. 68—70°. Wydajność 21 g.

Analiza: $C_8H_{10}N_2$. Oblicz. N 20,88%. Znal. N 20,78%.

Pikrynian N-fenylacetamidyny uzyskuje się przez ogrzewanie jej z odpowiednią ilością kw. pikrynowego w etanolu. Igły z etanolu o t. t. 187—189°.

Analiza: $C_{14}H_{15}N_5O_7$. Oblicz. N 19,28%. Znal. N 19,14%.

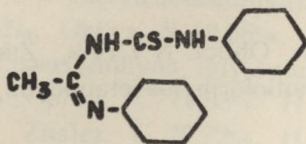
N-fenyl-, N'-dwubenzoiacetamidyna.



Do zawiesiny 1,34 g amidyny w 10 ml 50% KOH dodaje się z energicznym mieszaniem 2,8 g chlorku benzoidu. Wydzielony osad krystalizuje się z etanolu. Blaszki o t. t. 160—162°.

Analiza: $C_{22}H_{18}N_2O_2$. Oblicz. N 8,18%. Znal. N 8,43%.

N-fenyl-N'-anilino-tioformylacetamidyna.



Wrzący roztwór 1,34 g N-fenylacetamidyny w 5 ml etanolu zadaje się gorącym roztworem 1,35 g olejku fenylogorczychnego w 5 ml etanolu. Po oziębieniu wydziela się krystaliczny osad. Słupki z alkoholu o t. t. 149—150°.

Analiza: $C_{15}H_{15}N_3S$. Oblicz. N 15,60%. Znal. N 15,80%.

W sposób wyżej opisany uzyskano następujące dalsze pochodne acetamidyny:

N-p-tolilacetamidyna, pryzmatyczne blaszki z mieszaniny eteru etylowego i naftowego o t. t. 103—105°.

Analiza: $C_9H_{12}N_2$. Oblicz. N 18,90%. Znal. N 18,49%.

Pikrynian N-p-toliloacetamidyny, żółte igły z etanolu o t. t. 160—161°.

Analiza: $C_{15}H_{15}N_5O_7$. Oblicz. N 18,56%. Znal. N 18,71%.

N-p-tolilo-N'-dwubenzoiłooacetamidyna, igły z etanolu o t. t. 156—158°.

Analiza: $C_{25}H_{20}O_2N_2$. Oblicz. N 7,86%. Znal. N 7,79%.

N-p-tolilo-N'-anilinoformyloacetamidyna, blaszki z etanolu o t. t. 140°.

Analiza: $C_{16}H_{17}N_3S$. Oblicz. N 14,85%. Znal. N 15,25%.

N- α -naftyloacetamidyna, olej o konsystencji wazeliny.

Chlorowodorek N- α -naftyloacetamidyny, igły z etanolu o t. t. 278—280°.

Analiza: $C_{12}H_{13}N_2Cl$. Oblicz. N 12,49%. Znal. N 12,72%.

N- α -naftylo-N'-dwubenzoiłooacetamidyna, igły z etanolu o t. t. 160°

Analiza: $C_{26}H_{20}O_2N_2$. Oblicz. N 7,14%. Znal. N 7,09%.

N- α -naftylo-N'-anilinoformyloacetamidyna, pryzmy o t. t. 166°.

Analiza: $C_{19}H_{17}N_3S$. Oblicz. N 13,16%. Znal. N 13,00%.

N- β -naftyloacetamidyna, igły z eteru naftowego o t. t. 90—92°.

Analiza: $C_{12}H_{12}N_2$. Oblicz. N 15,21%. Znal. N 15,08%.

Pikrynian N- β -naftyloacetamidyny, żółte igły z etanolu o t. t. 183—185°.

Analiza: $C_{18}H_{15}O_7N_5$. Oblicz. N 16,94%. Znal. N 16,91%.

N- β -naftylo-N'-dwubenzoiłooacetamidyna, słupki z etanolu o t. t. 162—164°.

Analiza: $C_{26}H_{20}O_2N_2$. Oblicz. N 7,14%. Znal. N 7,03%.

N- β -naftylo-N'-anilinoformyloacetamidyna, blaszki z etanolu o t. t. 153—155°.

Analiza: $C_{19}H_{17}N_3S$. Oblicz. N 13,16%. Znal. N 12,90%.

N- α -pirydyloacetamidyna, blaszki z eteru naftowego o t. t. 60—62°.

Analiza: $C_7H_9N_3$. Oblicz. C 62,21% H 6,70% N 31,11%

Znalez. C 62,62% H 6,21% N 30,88%

Pikrynian N- α -pirydyloacetamidyny, żółte igły z etanolu o t. t. 220°.

Analiza: $C_{13}H_{12}O_7N_6$. Oblicz. N 23,07%. Znal. N 22,98%.

N- α -pirydylo-N'-anilinoformyloacetamidyna, blaszki z etanolu o t. t. 169°.

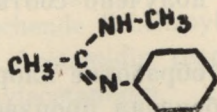
Analiza: $C_{14}H_{14}N_4S$. Oblicz. N 20,74%. Znal. N 20,19%.

N- α -pirydylo-N'-p-nitroanilinoformyloacetamidyna, igły z etanolu o t. t. 196—198°.

Analiza: $C_{14}H_{14}O_2N_5S$. Oblicz. N 22,15%. Znal. N 22,52%.
 N- α -pirydylo-N'-dwubenzoiłoacetamidyna, igły z etanolu o t. t. 82°.
 Analiza: $C_{21}H_{17}O_2N_3$. Oblicz. N 12,26%. Znal. N 11,90%.

N-fenilo-N'-metyloacetamidyna.

(współpracownik Zofia Libelt).



1,46 g N-metyloacetamidu rozpuszcza się w suchym chloroformie i dodaje małymi porcjami 4,8 g PCl_5 przy ziębieniu wodą. Po przejściu reakcji dodaje się powoli 1,9 g świeżo destylowanej aniliny i całość ogrzewa na łaźni wodnej przez 2,5 godz. Oddestylowuje się chloroform, a wydzielony osad odsącza i przemywa zimnym acetonem. Uzyskany w ten sposób chlorowoderek N-fenilo-N'-metyloacetamidyny topi się w temp. 221—223°.

Analiza: $C_9H_{13}N_2Cl$. Oblicz. N 15,17%. Znal. N 14,92%.

Wolną zasadę uzyskuje się z chlorowodoru przez traktowanie go rozc. KOH i ekstrahowanie chloroformem. Igły z rozc. etanolu o t. t. 70—72°.

Analiza: $C_9H_{12}N_2$. Oblicz. C 72,93% H 8,16% N 18,90%

Znalez. C 72,75% H 7,80% N 18,65%

Pikrynian N-fenilo-N'-metyloacetamidyny topi się w 116—118°.

Analiza: $C_9H_{12}O_7N_3$. Oblicz. N 18,56%. Znal. N 18,38%.

N-metylo-N'-p-toliłoacetamidyna, igły z rozc. etanolu o t. t. 73—75°.

Analiza: $C_{10}H_{14}N_2$. Oblicz. C 74,03% H 8,70% N 17,27%

Znalez. C 73,72% H 8,81% N 17,50%

Chlorowoderek N-metylo-N'-p-toliłoacetamidyny, igły o t. t. 200—202°.

Analiza: $C_{10}H_{13}N_2Cl$. Oblicz. N 14,09%. Znal. N 13,73%.

Pikrynian N-metylo-N'-p-toliłoacetamidyny, igły o t. t. 129—131°.

Analiza: $C_{16}H_{17}O_7N_5$. Oblicz. N 17,67%. Znal. N 17,54%.

L I T E R A T U R A

- Berthsen A. — A. 184, 358.
- Cooper F. C. i Partridge M. W. — J. Chem. Soc. 255 (1953).
- Oxley P. i Short W. F. — J. Chem. Soc. 1514 (1948).
- Hill A. J. i Rabinowitz J. — J. Am. Soc. 48, 732.

Р Е З Ю М Е

При обработке ацетиминоэтилового эфира в эфировом растворе анилином, *p*-толуидином, α -нафтиламином, β -нафтиламином, α -аминопиридином получено соответственные *N*-замещенные ацетамидины.

Эти соединения при обработке хлористым бензоилом образуют соответственные дибензоил производные.

N-замещенные ацетамидины реагируют с фенилгорчичным маслом с образованием *N*-арил-*N*¹-анилин тиоформамидинов.

1. *N*-фенилацетамидин — т. пл. 68—70°, пикрат — т. пл. 187—189°, дибензоил-производное — т. пл. 160—162°, *N*-фенил-*N*¹-анилинтиоформацетамидин — т. пл. 149—151°.

2. *N*-*p*-толилацетамидин — т. пл. 103—105°, пикрат — т. пл. 160—161°, дибензоил-производное — т. пл. 156—158°, *N*-*p*-толил-*N*¹-анилинтиоформацетамидин — т. пл. 139—141°.

3. *N*- α -нафтилацетамидин — густое масло; хлористоводородная соль — т. пл. 278—280°, дибензоил производное — т. пл. 158—160°, *N*- α -нафтил-*N*¹-анилинтиоформацетамидин — т. пл. 165—166°.

4. *N*- β -нафтилацетамидин — т. пл. 90—92°, пикрат — т. пл. 183—185°, дибензоил-производное — т. пл. 162—164°, *N*- β -нафтил-*N*¹-анилинтиоформацетамидин — т. пл. 153—155°.

5. *N*- α -пиридилацетамидин — т. пл. 60—62°, пикрат — т. пл. 169°, дибензоилпроизводное — т. пл. 82°, *N*-2-пиридил-*N*¹-анилинтиоформацетамидин — т. пл. 169°.

Действием пятихлористого фосфора на *N*-метил-ацетамид в хлороформе получают хлоридимид, который с анилином дает *N*-метил-*N*¹-фенилацетамидин с темп. пл. 70—72°, хлористоводородная соль — т. пл. 221—223°, пикрат — т. пл. 116—118°.

Подобным же образом получен *N*-метил-*N*¹-*p*-толилацетамидин с т. пл. 73—75°, хлористоводородная соль — т. пл. 200—202°, пикрат — т. пл. 129—131°.

ZUSAMMENFASSUNG

Wirkt man auf Acetiminooäthyläther in Äthylätherlösung mit Anilin, p-Toluidin, 1-Naphthylamin, 2-Naphthylamin, 2-Aminopyridin ein, so entstehen entsprechende N-Derivate von Acetamidin.

Die erhaltenen Verbindungen wurden mit Benzoylchlorid behandelt und ergaben entsprechende Dibenzoylderivate.

Die N-Derivate von Acetamidin reagieren mit Phenylsenföl zu N-Aryl-N'-anilinothioformylacetamidin.

1. N-Phenylacetamidin, F. 68—70°, Pikrat, F. 187—189°, Dibenzoylderivat, F. 160—162°, N-Phenyl-N'-anilinothioformylacetamidin, F. 149—151°.
2. N-p-Tolylacetamidin, F. 103—105°, Pikrat, F. 160—161°, Dibenzoylderivat, F. 156—158°, N-p-Tolyl-N'-anilinothioformylacetamidin, F. 139—141°.
3. N-1-Naphthylacetamidin, Halbflüssig, Chlorhydrat, F. 278—280°, Dibenzoylderivat, F. 158—160°, N-1-Naphthyl-N'-anilinothioformylacetamidin, F. 165—166°.
4. N-2-Naphthylacetamidin, F. 90—92°, Pikrat, F. 183—185°, Dibenzoylderivat, F. 162—164°, N-2-Naphthyl-N'-anilinothioformylacetamidin, F. 153—155°.
5. N-2-Pyridylacetamidin, F. 60—62°, Pikrat, F. 169°, Dibenzoylderivat, F. 82°, N-2-Pyridyl-N'-anilinothioformylacetamidin, F. 169°.

Behandelt man Methylacetamid mit PCl_5 in Chloroform und wirkt auf das entstandene Imidochlorid mit Anilin ein, so erhält man N-Methyl-N'-Phenylacetamidin (F. 70—72°), Chlorhydrat (F. 221—223°), Pikrat (F. 116—118°).

Ähnlich wurde N-Methyl-N'-p-tolylacetamidin (F. 73—75°) gewonnen, Chlorhydrat (F. 200—202°), Pikrat (F. 129—131°).

