

REAKCJE AMIN AROMATYCZNYCH Z CYJANOGUANIDYNĄ. VII.* O REAKCJACH ARYLOAMIDYNOMOCZNIKÓW Z AMINAMI HETE- ROCYKLICZNYMI I DRUGORZĘDOWYMI AROMATYCZNYMI

Barbara SKOWROŃSKA-SERAFINOWA i Tadeusz URBĄŃSKI

*Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa
Instytut Gruźlicy, Warszawa*

Zbadano reakcje N_1 -fenylo- N_2 -amidynomocznika i N_1 -(p -nitrofenylo)- N_2 -amidyno-mocznika z 2-aminopirydyną i N -metyloaniliną. Stwierdzono, że reakcje z 2-aminopirydyną przebiegają podobnie jak z aniliną, natomiast z metyloaniliną otrzymuje się w pierwszym stadium N -metylokarbanilid względnie jego p -nitropochodną, przy dłuższym zaś gotowaniu powstaje karbanilid względnie p,p' -dwunitrokarbanilid. Opisana reakcja może stanowić dogodną metodę syntezy arylopirydylomoczników, dwupirydylomocznika i arylo-metylofenylomoczników.

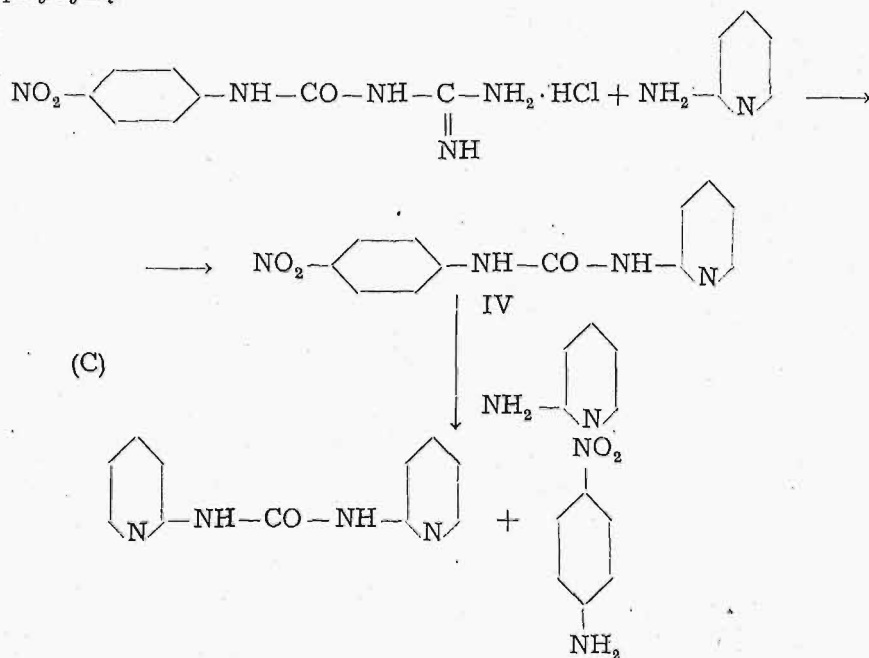
Исследовано реакцию N_1 -фенил- N_2 -амидиномочевины и N_1 - n -нитро-фенил)- N_2 -амидинмочевины с 2-аминопиридином и N -метиланилином. Найдено, что реакции с 2-аминопиридином имеют ход аналогичный как описанные раньше реакции с анилином. Иначе происходят реакции с N -метиланилином. В первой стадии образуется N -метилкарбанилид или его n -нитропроизводная. При дальнейшем нагревании образуется карбанилид или соответственно n,n -динитрокарбанилид. Описанная реакция может служить удобным методом синтеза арил-пиридин-мочевины, дипиридил мочевины, арилметилфенилмочевины и их производных.

Reactions of N_1 -phenyl- N_2 -amidineurea and N_1 -(p -nitrophenyl)- N_2 -amidineurea with 2-aminopyridine and N -methylaniline have been studied. It has been found, that the reactions with 2-aminopyridine have a course similar to those with aniline. The reactions with methylaniline lead at first to the formation of N -methylcarbanilide or its p -nitroderivative respectively. On prolonged boiling carbanilide and p,p' -dinitrocarbanilide respectively resulted. The reactions can be considered as a convenient method of synthesizing arylpyridylureas, dipyridylurea and N_1 -aryl- N_2 -methyl- N_2 -phenylureas.

* Publikacja XXVI z cyklu „Poszukiwania nowych środków przeciugruźliczych”.

Autorzy stwierdzili, że w przypadku ogrzewania karbanilidu z 2-aminopirydyną reakcja kończyła się na pierwszym stadium tworzenia się fenylpirydylomocznika i że tą drogą nie można otrzymać dwupirydylomocznika.

Chlorowodorek *p*-nitrofenyloamidynomocznika reaguje z 2-aminopirydyną dając z dobrą wydajnością nie opisany dotychczas w literaturze *p*-nitrofenylpirydylomocznik (IV); przy dłuższym ogrzewaniu substratów powstaje obok (IV) symetryczny dwupirydylomocznik (V) i *p*-nitroanilina. W odróżnieniu od opisanej wyżej nieudanej próby otrzymania związku (V) z (III) produkt (IV) przechodzi łatwo w (V) przy gotowaniu z 2-aminopirydyną:



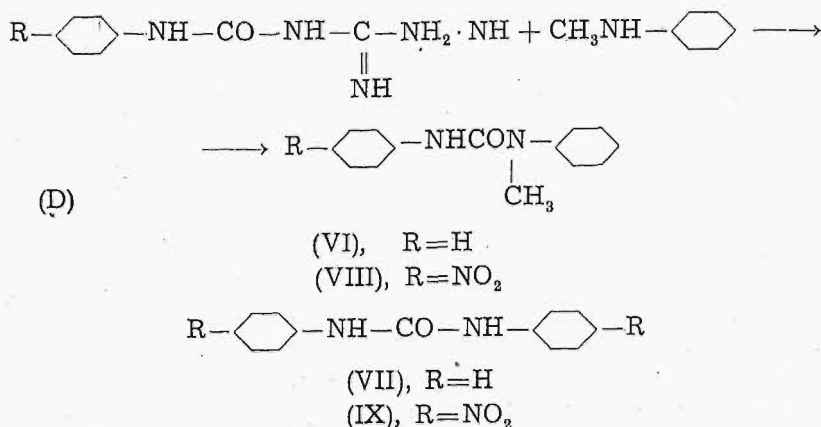
Te wstępne doświadczenia wskazują na analogię w reagowaniu aniliny i 2-aminopirydyny ze związkami typu fenylamidynomocznika. Próby reakcji z innymi aminami heterocyklicznymi są w toku.

Reakcja aryloamidynomoczników z 2-aminopirydyną może stanowić dogodną metodę otrzymywania arylo-2-pirydylo-moczników, a reakcja *p*-nitrofenyloamidynomocznika z 2-aminopirydyną może służyć do otrzymania *sym*-dwu-(2-pirydylo)-mocznika.

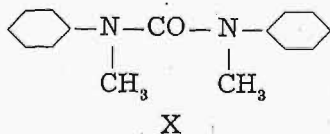
Reakcja aryloamidynomoczników z *N*-metyloaniliną

Azotan N_1 -fenylo- N_2 -amidynomocznika ($\text{R}=\text{H}$) ogrzany w nadmiarze metyloaniliny do rozpuszczenia substratu daje z dobrą wydajnością

N-metylokarbanilid (VI) i guanidynę. Przy dłuższym ogrzewaniu ilość (VI) znacznie maleje, a z produktów reakcji wydziela się ponadto karbanilid (VII) i anilina. Podobnie przebiega reakcja chlorowodorku N₁-amidyno-N₂-(p-nitrofenylo)-mocznika (R = NO₂) z metyloaniliną. Otrzymuje się tu p-nitro-N-metylokarbanilid (VIII) i p,p'-dwunitrokarbanilid (IX) obok guanidyny i p-nitroaniliny:



Przebieg reakcji aryloamidynomoczników z metyloaniliną różni się od przemiany tych związków z aniliną. Pierwsze stadia obu reakcji są analogiczne: produktom (I) i (IV) odpowiadają związki (VI) i (VIII); wszystkie one stanowią pochodne mocznika, zawierające resztę aromatyczną wyjściowego aryloamidynomocznika w połączeniu z resztą użytej do reakcji aminy. Natomiast produkty drugiego stadium reakcji (D) różnią się zasadniczo od produktów końcowych reakcji (A) i (C). W przypadku amin pierwszorzędowych otrzymuje się jako produkt końcowy symetryczne dwuarylomoczniki (I) i (V), zawierające obie reszty użytej do reakcji aminy. W przypadku metyloaniliny (schemat D) otrzymuje się natomiast dwuarylomoczniki (VII) i (IX), których oba podstawniki aryłowe stanowią resztę wyjściowego aryloamidynomocznika. Nie udało się w reakcji (C) otrzymać *sym*-dwumetylokarbanilidu (X),



który byłby analogiem karbanilidu (II), tworzącego się w reakcji z aniliną (schemat A). Nie powiodła się także przemiana N-metylokarbanilidu (VI) w (X); mimo kilkugodzinnego gotowania (VI) z nadmiarem metyloaniliny nie ulega on zmianie.

W jednej z prac poprzednich podaliśmy krótki przegląd prób tłumaczenia mechanizmu reakcji wymiany podstawników u pochodnych mocznika. Obok rozpadu izocyjanianowego wysunięta została możliwość rodnikowego charakteru tych reakcji²⁾. Wyniki przedstawione powyżej wydają się potwierdzać tę możliwość, równocześnie jednak wskazują na to, że mechanizm reakcji aryloamidynomoczników z aminami jest złożony i jego wyjaśnienie wymaga dalszych doświadczeń. Ważnym czynnikiem jest tu prawdopodobnie zasadowy charakter środowiska reakcji, natomiast mniejsze znaczenie ma temperatura.

Pełne wyjaśnienie tej sprawy będzie możliwe po zebraniu szerszego materiału doświadczalnego. Prace w tym kierunku są w toku.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Reakcja azotanu N₁-fenylo-N₂-amidynomocznika z 2-aminopirydyną

5 g azotanu fenyloamidynomocznika miesza się z 5 g 2-aminopirydyny, ogrzewa w probówce na palniku stale potrząsając i utrzymując roztwór w lekkim wrzeniu w ciągu 2—3 minut. Po oziębieniu wydziela się osad N₁-fenylo-N₂-(2-pirydylo)-mocznika (III). Całość zadaje się 20 ml wody i przesącza. Osad przekrystalizowany z alkoholu ma t.t. 190° (zgodnie z literaturą⁵⁾). Z przesączu po zagęszczeniu otrzymuje się drugi rzut produktu. Łączna wydajność N₁-fenylo-N₂-(2-pirydylo)-mocznika (III) wynosi ok. 2,2 g (50%).

Analiza:

C₁₂H₁₁ON₃ — Obliczono: 19,7% N;
otrzymano: 20,2% N.

Reakcja chlorowodorku N₁-(p-nitrofenylo)-N₂-amidynomocznika z 2-aminopirydyną

1 g chlorowodorku N₁-(p-nitrofenylo)-N₂-amidynomocznika wprowadza się do 2 g stopionej 2-aminopirydyny i ogrzewa do uzyskania klarownego roztworu (1—2 minut). Po oziębieniu zadaje się wodą i odsącza żółty osad (ok. 0,8 g), który krystalizuje się z alkoholu butylowego otrzymując bezbarwne igły o niewyraźnej temperaturze topnienia; produkt nadtopia się w 242° i zaczyna sublimować do 247°; sublimat ma postać żółtych podłużnych słupków. Wydajność czystego N₁-(p-nitrofenylo)-N₂-(2-pirydylo)-mocznika (IV) 0,6 g (około 66%).

Analiza:

C₁₂H₁₀O₃N₄ — Obliczono: 55,8% C, 3,9% H, 21,7% N;
otrzymano: 55,6% C, 3,8% H, 21,4% N.

N₁-(p-Nitrofenylo)-N₂-(2-pirydylo)-mocznik (IV) ogrzewany z 2-aminopirydyną przechodzi łatwo w N₁,N₂-dwo-(2-pirydylo)-mocznik i p-nitroanilinę. Produkt (IV) zredukowany cynkiem w kwasie solnym i zdwuazowany sprzęga się z roztworem β-naftolu na ciemnoczerwony barwnik.

Jeżeli ogrzewanie chlorowodorku N_1 -amidyno- N_2 -(*p*-nitrofenylo)-mocznika z 2-aminopirydyną prowadzi się nieco dłużej (ok. 5 minut), wówczas z produktów reakcji wyosabnia się ok. 0,3 g *p*-nitroaniliny (ok. 53% wydajności teoretycznej) i niewielką ilość N_1,N_2 -dwu-(2-pirydylo)-mocznika o t.t. 172—174° (zgodna z literaturą).

Analiza:

$C_{11}H_{10}ON_4$ — Obliczono: 26,1% N;
otrzymano: 26,2% N.

Pikrynian (IV) tworzy się przy zadaniu alkoholowego roztworu związku (IV) wodnym nasyconym roztworem kwasu pikrynowego. Żółty osad o t.t. 197—199° (z rozkł.).

Reakcja azotanu N_1 -amidyno- N_2 -fenylomocznika z metyloaniliną

3 g azotanu fenylomamidynomocznika zadaje się 8 ml świeżo przedestylowanej metyloaniliny i ogrzewa krótko w otwartej kolbce nad silnym płomieniem tak, by produkt rozpuścił się jak najszybciej. Klarowny roztwór oziębia się i zakwasza 15%-owym kwasem solnym; wytrącony bezbarwny osad można odsączyć lub (lepiej) wyekstrahować benzenem. Po osuszeniu roztworu i oddestylowaniu rozpuszczalnika produkt krystalizuje się z alkoholu i otrzymuje N-metylokarbanilid (VI) w postaci bezbarwnych płytek o t.t. 104—105° (zgodna z literaturą⁷⁾). Wydajność 1,8 g (ok. 65%).

Analiza:

$C_{14}H_{14}ON_2$ — Obliczono: 12,4% N;
otrzymano: 13,0% N.

N-Metylokarbanilid (VI) gotowany w ciągu $1/2$ do 1 godziny z aniliną przechodzi w karbanilid o t.t. 239—242°. N-Metylokarbanilid gotowany w ciągu 4 godzin z metyloaniliną nie ulega zmianie. Przy dłuższym ogrzewaniu azotanu fenylomamidynomocznika z N-metyloaniliną (ok. 1 godz.) wyosabnia się z produktów reakcji karbanilid (VII), małą ilość N-metylokarbanilidu, anilinę i guanidynę.

Reakcja N_1 -amidyno- N_2 -(*p*-nitrofenylo)-mocznika z metyloaniliną

3 g chlorowodorku N_1 -amidyno- N_2 -(*p*-nitrofenylo)-mocznika miesza się z 5 ml N-metyloaniliny i ogrzewa ostrożnie do rozpuszczenia pod chłodnicą zwrotną. Po kilku minutach na dnie kolbki zbiera się olej; ogrzewa się jeszcze 5—10 minut, oziębia i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wydzielony żółty osad odsąca się, przemywa wodą, wygotowuje dwukrotnie z wodą (łącznie ok. 100 ml) i sący na gorąco. Produkt nierozpuszczalny w wodzie krystalizuje się z 50 ml alkoholu, otrzymując kremowy osad N_1 -(*p*-nitrofenylo)- N_2 -metylo- N_2 -fenylo-mocznika (VIII) o t.t. 124—125° (zgodna z literaturą⁸⁾); z przesączu można wytrącić wodą drugi rzut produktu; łączna wydajność 0,8 g (ok. 26%).

Analiza:

$C_{14}H_{13}O_3N_3$ — Obliczono: 15,5% N;
otrzymano: 15,7% N.

Produkt nierozpuszczalny w alkoholu krystalizuje się z nitrobenzenu i otrzymuje niewielką ilość *p,p'*-dwunitrokarbanilidu (IX) o t. subl. 317° (zgodna z lite-

raturą¹⁰⁾). Przesącz pierwotny zawierający kwas solny zagęszcza się do objętości ok. 15 ml i alkalizuje; wydziela się warstwa metyloaniliny i żółty osad, który po krystalizacji z wody ma t.t. 142° i jest identyczny z *p*-nitroaniliną. Przesącz po *p*-nitroanilinie oddziela się od metyloaniliny i warstwę wodną zadaje nasycenym wodnym roztworem kwasu pikrynowego. Wydziela się żółty osad o t.t. 328–331° (z rozkł.), identyczny z pikrynianem guanidyny.

Otrzymano 24.III.1956.

LITERATURA CYTOWANA

1. Urbański T., Skowrońska-Serafinowa, B., Dąbrowska H., *Roczniki Chem.*, **27**, 65 (1953).
2. Urbański T., Skowrońska-Serafinowa, B., Dąbrowska H., *Roczniki Chem.*, **28**, 423 (1954).
3. Urbański T., Skowrońska-Serafinowa, B., Dąbrowska H., *Roczniki Chem.*, **29**, 450 (1955).
4. Герчук М. П., Лившиц Д. А., Таиш З., *ЖОХ*, **20**, 924 (1950).
5. Camps R., *Ar. Pharm.*, **240**, 350 (1902).
6. Camps R., *Ar. Pharm.*, **240**, 351 (1902).
7. Gebhardt W., *Ber.*, **17**, 2093 (1884).
8. Sah P., *Rec. trav. chim.*, **59**, 231 (1940).
9. Manuelli C., Ricca-Rosellini E., *Gazz. chim. Ital.*, **29**, II, 132 (1899).

REACTIONS OF AROMATIC AMINES WITH CYANGUANIDINE. VII. ON REACTIONS OF ARYLAMIDINEUREA WITH HETEROCYCLIC AND SECONDARY AROMATIC AMINES

by B. SKOWROŃSKA-SERAFINOWA and T. URBANŃSKI

*Department of Organic Technology, Institute of Technology, Warszawa
Institute of Tuberculosis, Warszawa*

Continuing our former experiments¹⁻³⁾ on preparation and chemical properties of aryl-amidineurea and its derivatives, reactions of *N*₁-phenyl-*N*₂-amidineurea and *N*₁-(*p*-nitrophenyl)-*N*₂-amidineurea with 2-aminopyridine and *N*-methylaniline have now been studied.

Phenylamidineurea nitrate on boiling with 2-aminopyridine gave phenyl-2-pyridyl-urea (III) with the yield of 50%. No di-(2-pyridyl)-urea was however formed on prolonged boiling. *p*-Nitrophenylamidineurea hydrochloride reacted in a similar way giving at first *p*-nitrophenyl-2-pyridyl urea (IV) (yield ca 66%). On prolonged boiling *sym*-dipyridyl-urea (V) and *p*-nitroaniline resulted. Thus, the course of the reactions with 2-aminopyridine is similar to that with aniline.

Phenylamidineurea when boiled with *N*-methylaniline gave *N*-methylcarbanilide (VI) (yield 65%). On prolonged boiling the yield of (VI)

was considerably reduced and carbanilide (VII) and aniline could be isolated from the reaction-mixture. *p*-Nitrophenylamidineurea when boiled with *N*-methylaniline gave *p*-nitro-*N*-methylcarbanilide (VIII) (yield ca 26%) and a small amount of *p,p'*-dinitrocarbanilide (IX).

These experiments indicate a certain difference between the behaviour of phenylamidinurea and its derivatives with primary and secondary aromatic amines respectively.

The first stage of the reaction yielded in both instances urea derivatives, which contain the aryl from the starting amidineurea, attached to one of the nitrogen atoms of urea, and the radicals from the amine, attached to another nitrogen atom of urea (compounds I, IV, VI and VIII).

In the second stage (on prolonged boiling) the products are different: when primary amines were used, *sym*-diarylureas, deriving from the amine, resulted (compounds II and V); when a secondary amine was used, *sym*-diarylurea, deriving from arylamidineurea resulted (compounds VII and IX).

The mechanism of these reactions appears to be complicated. However, the formerly postulated²⁾ free-radical mechanism of the reaction appears to be probable.

