



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 786889

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 27.07.76 (21) 2386153/23-04

(23) Приоритет - (32) 28.07.75

(31) 599912

(33) США

Опубликовано 07.12.80, Бюллетень № 45

Дата опубликования описания 09.12.80

(51) М. Кл.³

С 07 С 121/30

С 07 С 120/00

(53) УДК 547.239.2.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Джон Майкл Мэккол (США) и Джозеф Джон Урспрунг (Канада)

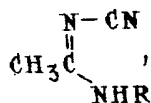
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Дзе Апджон Компани"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(ЦИАНИМИНО)-3-(АМИНО)-
-ПРОПИОНИТРИЛА

Изобретение относится к способу получения новых производных 3-(цианимино)-3-(амино)-пропионитрила, которые могут найти применение для синтеза триаминопиримидин-N-оксидов, используемых в качестве инсектицидов, ингибиторов травления, гипотензивных средств в фармакологии.

В литературе известен способ получения амидинов формулы

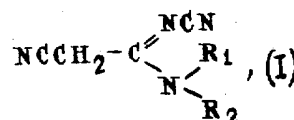


где R-H, Ph, взаимодействием N-цианимидатов с аминами. Процесс ведут при кипячении [1].

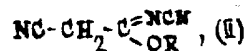
Целью изобретения является разработка способа получения новых производных 3-(цианимино)-3-(амино)-пропионитрила, использование которых для синтеза пиримидин-N-оксидов упрощает технологию получения последних за счет сокращения стадий, а также устраняет необходимость применения взрывоопасных перекисных продуктов известно способ [2].

Предлагается способ получения про-

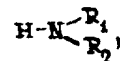
изводных 3-(цианимино)-3-(амино)-пропионитрила формулы



где R₁ и R₂ - низший алкил, аллил, R₁ и R₂ вместе с атомом азота, с которым они связаны, представляют пиперидино-, метилпиперидино-, морфолино-, пирролидиногруппу, который состоит в том, что N-2-дицианацетимидат формулы



где R - низший алкил, подвергают взаимодействию с амином формулы

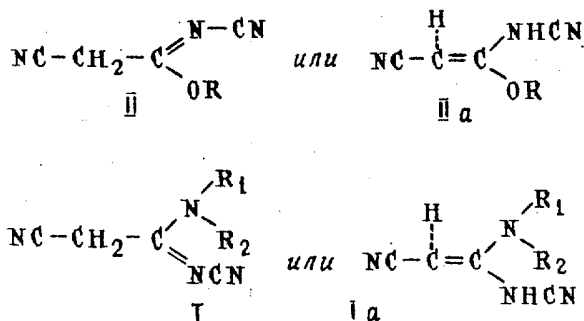


где R₁ и R₂ имеют вышеуказанные значения при температуре от 0 до 100°C в среде инертного органического растворителя.

Температура в данном процессе зависит от используемого растворителя, в

качестве которого могут быть применены низшие алифатические галоидуглеводороды, низшие спирты, циклические простые эфиры - тетрагидрофуран. Процесс можно вести при добавлении воды.

Исходные N-2-дицианацетимидаты и соответственно целевые соединения могут находиться в таутомерной форме, а именно:



Содержание той или иной формы зависит от значения радикалов R, R₁, R₂.

Исходный N-2-дицианацетимидат получают взаимодействием аддитивной соли минеральной кислоты 2-цианацетимидата с цианамидом, желательнее в безводном инертном органическом растворителе при температуре от 0 до 100°C.

Аддитивную соль кислоты можно получать *in situ*.

Пример 1. 3-(Цианимино)-3-пиперидинпропионитрил.

а) Гидрохлорид этил-2-цианацетимидата.

Газообразный хлористый водород барботируют через очень холодный раствор 33,0 г (0,50 моль) малонитрила и 23,0 г (0,50 моль) сухого этанола в 400 мл сухого эфира в течение 1,5 ч. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают эфиром и сушат при комнатной температуре в вакууме и получают 72 г продукта с выходом 97%.

б) Этил-N-2-дицианацетимидат.

Смесь 44,70 г (0,302 моль) гидрохлорида этил-2-цианацетимидата и 13,29 г цианамид в 400 мл бензола перемешивают в атмосфере азота в течение 15 ч. Цианамид очищают экстракцией эфиром и концентрированием растворимой части в вакууме. По окончании реакции отфильтровывают выпавший хлористый аммоний. Остаток промывают два раза по 50 мл бензола. Объединенные экстракты концентрируют в вакууме и получают 41,36 г (100%) светло-желтого кристаллического продукта. Полученный продукт очень чистый, что подтверждается тонкослойной хроматографией и ЯМР-анализом. Температура плавления сырого кристаллического материала 52-63°C. ЯМР-спектр (CDCl₃): δ 4,43 (2H, г, -OCH₂-); 3,93 (2H, с, CH₂), 1,38 (3H, т, CH₃).

в) 3-(Цианимино)-3-пиперидинпропионитрил.

Пиперидин (25,67 г, 0,0302 моль) прибавляют по каплям к очень сильно охлажденному раствору 41,36 г (0,0302 моль) этил-N-2-дицианацетимидата в 60 мл метанола. Реакционная смесь из гетерогенной вначале процесса становится вскоре гомогенной и желтой. Пиперидин прибавляют со скоростью обеспечивающей температуру реакции 25°C. Через 50 мин при отстаивании реакционная смесь разделяется на CH₂Cl₂ и водный насыщенный NaHCO₃. Органическую фазу высушивают над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением 54 г желтого масла, которое по данным тонкослойной хроматографии является чистым продуктом. ЯМР-спектр подтверждает наличие указанного выше продукта.

Пример 2. 3-(Цианимино)-3-морфолинпропионитрил.

Морфолин (2,54 г, 0,0292 моль) прибавляют к очень сильно охлажденному раствору 4,00 г (0,0292 моль) этил-N-2-дицианацетимидата в 80 мл тетрагидрофурана. Через 145 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрируют, затем фильтруют через 75 мл силикагеля. Последний промывают смесью 4% NaOH-CH₂Cl₂. Продукт после промывки концентрируют. Полученный сырой продукт подвергают хроматографии (НPLC, на 1 дюйм*40 дюйм 30-50 мкм силикагеля, 2% NaOH/CH₂Cl₂) для получения целевого перекристаллизовывают из CH₂Cl₂/C₆H₁₂ и получают 4,00 г первой порции в виде белых игл (129-130°C) и 0,350 г второй порции (128-130°C), что соответствует общему выходу 84%. ЯМР-, масс- и ИК-спектры соответствуют целевому продукту.

Найдено, %: С 53,77, Н 5,66, N 31,23.

C₈H₁₀N₄O

Вычислено, %: С 53,692, Н 5,66, N 31,44.

Пример 3. 3-(Цианимино)-3-пирролидинпропионитрил.

Пирролидин (2,07 г, 0,0292 моль) прибавляют к очень сильно охлажденному раствору (4,00 г, 0,0292 моль) этил-N-2-дицианацетимидата в 80 мл тетрагидрофурана и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Сырой продукт выделяют и подвергают тонкослойной хроматографии аналогично примеру 2. Чистый кристаллический продукт тонкослойной хроматографии (4,80 г) растирают в порошок с диэтиловым эфиром и получают 4,00 г (84%) целевого продукта, т. пл. 45°C ЯМР и ИК-спектры его соответствуют указанному выше продукту.

Найдено, %: С 58,51, Н 6,33, N 33,67.

C₈H₁₀N₄

Вычислено, %: C 59,24, H 6,21,
N 34,54.

Пример 4. 3-(Цианимино)-3-(N,N-диэтиламино)-пропионитрил.

Диэтиламин (4,27 г, 0,0584 моль) прибавляют к раствору 8,00 г (0,0585 моль) этил-N-2-дицианацетимидата в 80 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч и выдерживают при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, а затем хроматографируют (НPLC, на 1 дюйм x 40 дюйм 30-50 мкм силикагеля, 1% NaOH/CH₂Cl₂). Получают 4,00 г целевого продукта (42%). ИК-, ЯМР- и масс-спектры соответствуют выше указанному продукту.

ИК-спектр (чистый): 2980, 2940 (CH) 2260 (C-C-N), 2180 (N-C-N, сильный), 1590 (C-N, сильный), 1485, 1460, 1365 (CH) и 1320, 1230, 1155, 1080 (C-N- /другой) см⁻¹.

Пример 5. 3-(Цианимино)-3-(2-метилпиперидин)-пропионитрил.

Раствор 4,00 г (0,0292 моль) этил-N-2-дицианацетимидата и 2,86 г (0,0292 моль) 2-метилпиперидина в 80 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение 5 дней при комнатной температуре. Реакционный продукт выделяют таким же образом, как и 3-(цианимино)-3-(N,N-диэтиламино)-пропионитрил, и получают 0,76 г целевого продукта (14%). Этот продукт подвергают очистке хроматографией на Merck "В" колонке и получают вещество, ЯМР-, ИК- и масс-спектры которого соответствуют целевому продукту-3-(цианимино)-3-(2-метилпиперидин)пропионитрилу.

ИК-спектр (чистый): 2940, 2860 (CH) 2260 (C-C-N), 2180 (N-C-N), 1580 (C-N), 1470, 1445 (CH), 1285, 1185, 1165 (C-N/другой) см⁻¹.

Пример 6. 3-(Цианимино)-3-(N,N-диметиламино)-пропионитрил.

К очень сильно охлажденному раствору 4,00 г (0,0292 моль) этил-N, 2-дицианацетимидата в 60 мл тетрагидрофурана прибавляют 5,27 г (0,0292 моль) 25%-ного раствора Na₂NH в воде. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционный продукт концентрируют и фильтруют через силикагель (2% NaOH/CH₂Cl₂-растворитель для элюирования). Органическую фазу концентрируют и подвергают хроматографии (НPLC, на 1 дюйм x 40 дюйм 30-50 мкм силикагеля, градиент CHCl₃ до 2% NaOH/CHCl₃). Полученный кристаллический продукт (3,09 г, 78%) растирают в порошок с простым эфиром и получают 2,70 г целевого продукта, т.пл. 61-62°C. ЯМР-, ИК- и масс-спектры соответствуют целевому продукту.

Найдено, %: C 52,89, H 6,06,
N 41,19. C₁₀H₁₄N₄

Вычислено, %: C 52,92, H 5,92, N 41,13.

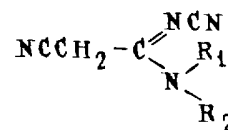
Пример 7. 3-(Цианимино)-3-(N,N-диаллиламино)-пропионитрил.

Раствор 4,00 г (0,0292 моль) этил-N-2-дицианацетимидата и 2,83 г (0,0292 моль) диаллиламина в 60 мл тетрагидрофурана перемешивают при 0°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют и фильтруют через силикагель (2% NaOH/CH₂Cl₂-растворитель для элюирования). Органическую фазу концентрируют, остаток подвергают хроматографии (НPLC, на 1 дюйм x 40 дюйм 30-50 мкм силикагеля, 2% NaOH/CH₂Cl₂) и получают целевой продукт. Примеси в количестве 200 мг выкристаллизовывают из CH₂Cl₂/C₆H₁₂. Целевой продукт в виде масла получают с выходом 3,08 г (56%) ЯМР-, ИК- и масс-спектры соответствуют целевому продукту.

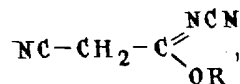
ИК-спектр (чистый): 3080 (-CH), 2989, 2940 (CH), 2240 (C-C-N), 2180 (N-C-N), 1645 (C-C), 1585 (C-N), 1490, 1460, 1420 (CH/другой) 995, 940 (CH-CH/другой) см⁻¹.

Формула изобретения

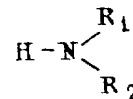
Способ получения производных 3-(цианимино)-3-(амино)-пропионитрила общей формулы



где R₁ и R₂ -низший алкил, аллил или R₁, R₂ вместе с атомом азота, с которым они связаны, представляют пиперидино-, метилпиперидино-морфолино-пирролидиногруппу, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что N-2-дицианацетимидат формулы



где R -низший алкил, подвергают взаимодействию с амином формулы



где R₁ и R₂ имеют вышеприведенные значения, при температуре от 0 до 100°C в среде инертного органического растворителя.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. K.R. Huffman, F. C. Schaffer "N-Cyanoimides", J. org. Chem, 28, 7, 1963, p. 1816-1821.
2. Патент США № 3461461, кл. 260-256. 4, опублик. 12.08.69.