

¹⁵N-NMR-Studien der Tautomerie in *N*-monosubstituierten Amidinen und in *N,N'*-Diphenylguanidin

Bernd Clement*^a und Thomas Kämpchen^b

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg^a,
Hermann-Herder-Str. 9, D-7800 Freiburg, und

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg^b,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

Eingegangen am 9. September 1985

¹⁵N NMR Studies of the Tautomeric Equilibrium of *N*-Monosubstituted Amidines and of *N,N'*-Diphenylguanidine

¹⁵N NMR data are reported for tautomeric *N*-monosubstituted amidines **1a** and **b** and for *N,N'*-diphenylguanidine (**6**). In order to elucidate the position of the tautomeric equilibrium, the nitrogen resonances of the salts of **1a**, **b** and **6** were also determined. For comparison, chemical shifts $\delta^{15}\text{N}$ were measured of non-tautomeric amidines **2–5**. The preferred tautomers for *N*-phenylbenzamidin (**1a**) and for **6** have the C=N double bond conjugated with the phenyl group. Replacement of an NH proton with an alkyl group, as in **1b**, has little effect on the tautomeric equilibrium of amidines.

¹⁵N-Kernresonanzspektroskopische Untersuchungen sind in den letzten Jahren nicht zuletzt durch verbesserte Aufnahmetechniken mehr und mehr zur Strukturaufklärung und zum Studium stickstoffhaltiger tautomerer Systeme herangezogen worden¹⁾.

Zur Untersuchung der oxidativen Metabolisierung von *N*-monosubstituierten Amidinen²⁾ und von *N,N'*-Diphenylguanidin (**6**)³⁾ waren die bevorzugten tautomeren Formen dieser Verbindungen von Interesse.

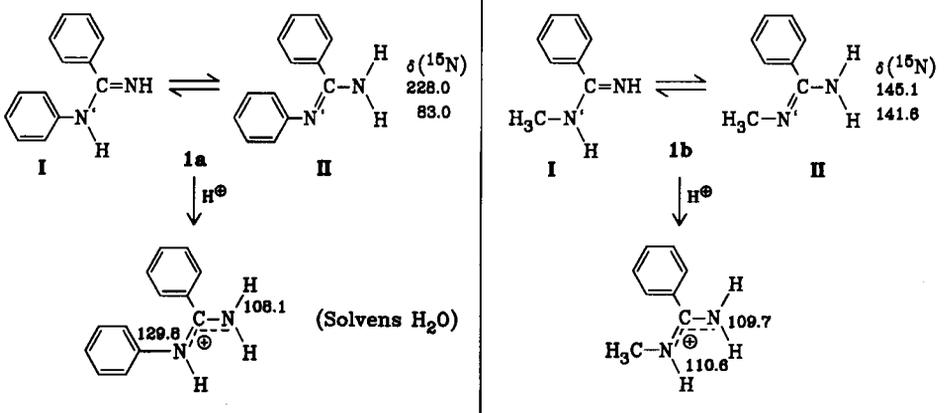
N-monosubstituierte Amidine **1**

N-monosubstituierte Benzamidine **I** können in den tautomeren Formen **I** bzw. **II** vorliegen. Durch Protonierung entsteht das gleiche mesomeriestabilisierte Kation. Aufgrund IR-spektroskopischer Untersuchungen kommt Prevorsek⁴⁾ zu dem Ergebnis, daß *N*-Phenylbenzamidin (**1a**) wegen der geringeren Elektronendichte am Stickstoff mit Phenylrest in der Aminoform **II** vorliegt, während aliphatische Derivate wie **1b** die Iminoform **I** bevorzugen.

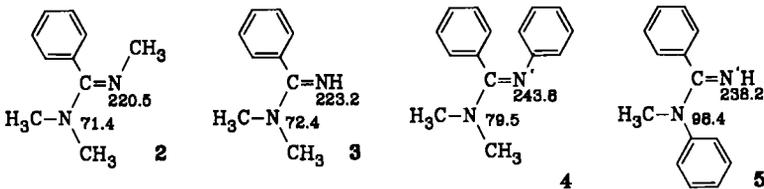
Die Anwendung der ¹⁵N-NMR-Spektroskopie auf dieses oft diskutierte Problem⁵⁾ sollte weitere Klarheit schaffen können. Es war allerdings zu erwarten, daß auf Grund von schnellem Protonenaustausch Mittelwertbildung auftritt und NH-Kopplungen nicht meßbar sind. Dies bestätigte sich bei der Aufnahme der Spektren der freien Basen in DMSO. Den Formeln sind die $\delta^{15}\text{N}$ -chemischen Verschiebungen (Lösungsmittel DMSO außer Salz von **1a**, δ -Werte, bez. auf NH₃) zu entnehmen. Für die ebenfalls vermessenen Salze von **1a** und **b** konnten NH-gekoppelte Spektren erhalten werden.

Auffällig ist, daß sich die Resonanzen für die Stickstoffe N und N' im Methylderivat **1b** nur geringfügig unterscheiden, in *N*-Phenylbenzamidin (**1a**) hingegen eine Differenz von

145.0 ppm auftritt. Die beiden Resonanzen für **1b** sind von so vergleichbarer Größe, daß die starke Bevorzugung eines Tautomeren daraus nicht abzuleiten ist.



Um diese Überlegung weiter zu überprüfen, wurden Trimethylbenzamidin (**2**) und das Dimethylbenzamidin **3** vermessen. Hier ist eine Tautomerie durch die Methylgruppen blockiert.



Aus den Werten von 220.5 und 71.4 ppm bzw. 223.2 und 72.4 ppm errechnen sich Signal-Mittelwerte zwischen einem Amin- bzw. Iminstickstoff innerhalb eines Amidins von 146.0 bzw. 147.8 ppm. Vergleicht man diese Daten mit den Verschiebungen von 145.1 bzw. 141.6 ppm in *N*-Methylbenzamidin (**1b**), so kommen diese einem solchen Mittelwert sehr nahe. Die geringen Unterschiede sind schon in einer Größenordnung, die durch die unterschiedliche Anzahl Methylgruppen in **1b**, **2** und **3** hervorgerufen sein kann.

Somit bestätigen auch die Vergleichsverbindungen **2** und **3**, daß die Tautomere **I** und **II** im Falle des *N*-Methylbenzamidins (**1b**) zu ungefähr gleichen Anteilen vorliegen. Demgegenüber muß *N*-Phenylbenzamidin (**1a**) fast ausschließlich in einer tautomeren Form vorliegen. Dies sollte aufgrund der zum Aromaten konjugierten Doppelbindung das Tautomere **II** sein. Zum Vergleich wurden hier die Amidine **4** und **5** vermessen. Aus den gemessenen Werten für **1a**, **4** und **5** läßt sich gemäß den folgenden Beziehungen analog zu 2-Aminopyridinen⁹⁾ der prozentuale Anteil des Tautomeren **I** im Gleichgewicht von **1a** abschätzen (zur Kennzeichnung der Stickstoffe mit N bzw. N' vergleiche Formelbilder):

$$\text{Für N'-Phenyl \% I} = \frac{\delta^{15}\text{N}' \text{ in } 4 - \delta^{15}\text{N}' \text{ in } 1a}{\delta^{15}\text{N}' \text{ in } 4 - \delta^{15}\text{N} \text{ in } 5} \cdot 100; \text{ für NH \% I} = \frac{\delta^{15}\text{N} \text{ in } 1a - \delta^{15}\text{N} \text{ in } 4}{\delta^{15}\text{N}' \text{ in } 5 - \delta^{15}\text{N} \text{ in } 4} \cdot 100$$

Aus den beiden Ansätzen errechnet sich ein Anteil des Tautomeren **I** von 11% (*N*-Phenyl) und 2%, wenn man den zweiten Stickstoff heranzieht. Eine bessere Übereinstimmung ist bei solchen Abschätzungen nicht zu erwarten, da der Einfluß der zusätzlichen Methylgrup-

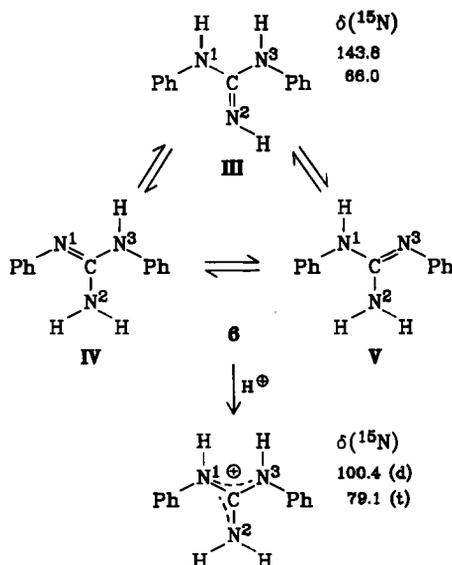
pen in **4** und **5** dabei nicht berücksichtigt wird. Dieser dürfte zwar, wie andere Beispiele zeigen⁷⁾, nicht sehr groß sein, doch ist er beim vorliegenden Problem nur sehr schwer in die Rechnung einzubeziehen. Der Wert von 11% (*N*'-Phenyl) dürfte jedoch verlässlicher sein, da dabei nur einmal der Einfluß einer Methylgruppe ($\delta^{15}\text{N}$ in **5**) vernachlässigt wird.

Die durch Protonierung von **1a** hervorgerufenen Verschiebungen lassen sich ebenfalls sehr viel besser mit dem Tautomeren **II** in Einklang bringen (vergleiche folgende Diskussion des Diphenylguanidins **6**).

N,N'-Diphenylguanidin (**6**)

Im Gegensatz zu den Amidinen liegen über Guanidine schon einige ¹⁵N-kernresonanzspektroskopische Untersuchungen vor. Diese konzentrieren sich besonders auf Arginin⁸⁾, aber auch auf *N*-Phenylguanidine⁹⁾.

Das Diphenylguanidin **6** ist offenbar noch nicht vermessen worden. Im Formelbild sind die möglichen tautomeren Formen der freien Base, das durch Protonierung entstehende Kation und die gemessenen $\delta^{15}\text{N}$ -chemischen Verschiebungen (in DMSO) wiedergegeben. Es gelang, wie erwartet, nur vom Salz (in H₂O) ein NH-gekoppeltes Spektrum aufzunehmen. Bei der folgenden Diskussion wird davon ausgegangen, daß die Verhältnisse in Wasser und in DMSO sich nicht prinzipiell unterscheiden. Im Spektrum der Base kann der Wert der chemischen Verschiebung von 66.0 ppm Stickstoff 2 ohne Phenylrest und der Wert von 143.8 ppm den Stickstoffen 1 und 3 zugeordnet werden. Sowohl im Guanidin wie auch im Guanidin-Kation ist bei Raumtemperatur die Rotation um die C–N-Bindungen so schnell, daß nur ein Mittelwert für die Stickstoffe 1 und 3 zur Beobachtung kommt. Dieses Signal von N¹ und N³ wird durch Protonierung nach hohem Feld verschoben, und es entsteht ein Dublett bei 100.4 ppm. Damit wird deutlich, daß diese Stickstoffe 1 und 3 protoniert worden sein müssen, und die Base in den tautomeren Formen **IV** und **V** vorliegt (zum Einfluß der Protonierung auf $\delta^{15}\text{N}$ von ungesättigten Stickstoffatomen vgl. Lit.¹⁰⁾ und dort angegebene Literatur). Aufgrund der Eindeutigkeit der chemischen Verschiebungen von **6** wurde hier auf das Vermessen von Vergleichsverbindungen verzichtet, zumal Untersuchungen an *N*-Phenylguanidin zu dem entsprechenden Ergebnis kommen⁹⁾.



Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Resultaten für *N*-Phenyl- bzw. *N*-Methylbenzamidin (**1a** bzw. **b**) und berücksichtigt, daß bei Arginin als Beispiel für ein aliphatisch substituiertes Guanidin ebenfalls kein deutliches Überwiegen einer tautomeren Form festgestellt werden konnte^{8b)}, so läßt sich zusammenfassend festhalten, daß sowohl bei Amidinen wie auch bei Guanidinen ein aliphatischer Rest keine Bevorzugung einer tautomeren Form bewirkt, während durch aromatische Substitution die Tautomeren mit der Doppelbindung in Konjugation zum Aromaten überwiegen.

Experimenteller Teil

¹⁵N-NMR-Spektren: Jeol FX-100, Texas Instruments 980B-Computer, PG 200 Pulsprogrammer und Breitsonde. Externer Standard flüssiges Ammoniak. Eine saure, wäßrige Lösung von ¹⁵NH₄¹⁵NO₃, deren chemische Verschiebung genau gegen den Standard ausgemessen worden war, diente als Referenz. Gekoppelte Spektren wurden mit Hilfe der INEPT-Pulssequenz vermessen¹⁰⁾ (Weitere Einzelheiten zur ¹⁵N-Kernresonanzspektroskopie siehe Lit.¹⁰⁾.)

Synthesen: *N*-Phenylbenzamidin (**1a**) und *N*-Methyl-*N*-phenylbenzamidin (**5**) wurden durch Umsetzung von Benzotrinitril mit Anilin bzw. *N*-Methylanilin in Gegenwart von Aluminiumchlorid gewonnen¹¹⁾. Durch Einleiten von trockenem HCl in die etherische Lösung von **1a** läßt sich das Hydrochlorid von **1a** herstellen. *N*-Methylbenzamidinium-chlorid (**1b** · HCl) wurde nach *Pinner* synthetisiert¹²⁾. *N,N*-Dimethylbenzamidinium-chlorid (**3** · HCl) war durch Umsetzung von Thiobenzimidäure-methylester¹³⁾ mit Dimethylamin zugänglich¹³⁾. *N,N,N'*-Trimethylbenzamidinium-iodid (**2** · HI) wurde durch Methylierung von **3** mit Methyljodid gewonnen¹²⁾. Aus den analysenreinen Salzen wurden unmittelbar vor den Messungen die freien Basen von **1b**, **2** und **3** hergestellt. *N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*²-phenylbenzamidin (**4**) wurde durch Umsetzung von *N*-Phenylbenzimidoylchlorid¹⁴⁾ mit Dimethylamin erhalten¹⁴⁾. Käufliches *N,N'*-Diphenylguanidin (**6**) (EGA) wurde aus Ethanol umkristallisiert.

- ^{1) 1a)} G. C. Levy und R. L. Lichter, Nitrogen-15 NMR Spectroscopy, J. Wiley & Sons, New York 1979. — ^{1b)} G. J. Martin, M. L. Martin und J. P. Gouesnard, ¹⁵N NMR Spectroscopy in NMR-Basic Principles and Progress, Bd. 18, Springer, Berlin 1981. — ^{1c)} M. Witanowski, G. A. Webb und L. Stefaniak, Ann. Rep. NMR Spectrosc. B **11**, 1 (1981). — ^{1d)} E. Breitmaier, Pharm. Unserer Zeit **12**, 161 (1983). — ^{1e)} F. Blomberg und H. Rüterjans, Biol. Magn. Reson. **5**, 21 (1983).
- ²⁾ B. Clement, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **317**, 925 (1984).
- ³⁾ B. Clement, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), im Druck.
- ⁴⁾ D. C. Prevorsek, J. Phys. Chem. **66**, 769 (1962).
- ⁵⁾ G. Häfelinger, General and Theoretical Aspects of Amidines and Imidates (*S. Patai*), S. 53, J. Wiley & Sons, London 1975.
- ⁶⁾ L. Stefaniak, M. Witanowski und G. A. Webb, Pol. J. Chem. **55**, 1441 (1981).
- ⁷⁾ G. Toth und A. Almásy, Org. Magn. Reson. **19**, 219 (1982).
- ^{8) 8a)} K. Kanamovi, A. H. Cain und J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. **100**, 4979 (1978). — ^{8b)} K. Kanamovi und J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc. **105**, 4698 (1983).
- ⁹⁾ R. E. Botto, J. H. Schwartz und J. D. Roberts, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **77**, 23 (1980).
- ¹⁰⁾ B. Clement und T. Kämpchen, Chem. Ber. **118**, 3481 (1985), und dort zitierte Lit.
- ^{11) 11a)} P. Oxley, M. W. Partridge und W. F. Short, J. Chem. Soc. **1947**, 1110. — ^{11b)} F. C. Cooper und M. W. Partridge, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 769 (1963).
- ¹²⁾ F. L. Pyman, J. Chem. Soc. **123**, 3359 (1923).
- ¹³⁾ R. C. Moreau, P. Loiseau, E. G. Vairel und E. Sache, Eur. J. Med. Chem. — Chim. Ther. **12**, 365 (1977).
- ¹⁴⁾ J. Oszczapowicz, E. Raczyńska und R. Orliński, Pol. J. Chem. **55**, 2031 (1981).

[203/85]