

44. Eine neue Amidinsynthese mit Hilfe der *Grignard*-Reaktion

7. Mitteilung über *Grignard*-Reaktionen [1]

von **A. Marxer**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika, *CIBA-GEIGY AG*, Basel

Herrn Prof. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(12. I. 72)

Summary. In an unusual manner benzonitrile **5** and the substituted benzonitriles **1**, **14** reacted with benzylmagnesiumhalides to yield, besides dibenzyl, the amidines **7**, **13**, **15**, substituted on the imide nitrogen by a 1,2-diphenyl-vinyl group. The proposed structures are based on NMR. and mass spectra.

Beim Versuch, das *o*-Methyldeoxybenzoin (**4**) durch eine *Grignard*-Reaktion aus *o*-Tolunitril (**1**) und Benzylmagnesiumchlorid (**2**) herzustellen, erhielten wir nebst minimalen Mengen des erwarteten Ketons **4** eine säurelösliche Verbindung in guter Ausbeute, die nicht etwa ein schwer verseifbares Imin **3** war¹).

Das unerwartete Resultat wurde daher am Beispiel der Reaktion zwischen Benzonitril (**5**) und Benzylmagnesiumchlorid (**2**) überprüft. Bei der Aufarbeitung wurde in ca. 50proz. Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Benzylchlorid, das Dibenzyl (**6**) erhalten; daneben entstand wiederum eine basische Verbindung, deren schwerlösliches Hydrochlorid aus dem Salzsäureauszug als Öl ausfiel. Natronlauge setzte daraus eine harzige Base frei, die, aus Alkohol kristallisiert, bei 147–148° schmolz. Ihr Massenspektrum weist ein Molekel-Ion von 298 auf; die Analyse entspricht einer Verbindung $C_{21}H_{18}N_2$, die Hochauflösung des Massenspektrums bestätigt diese Formel.

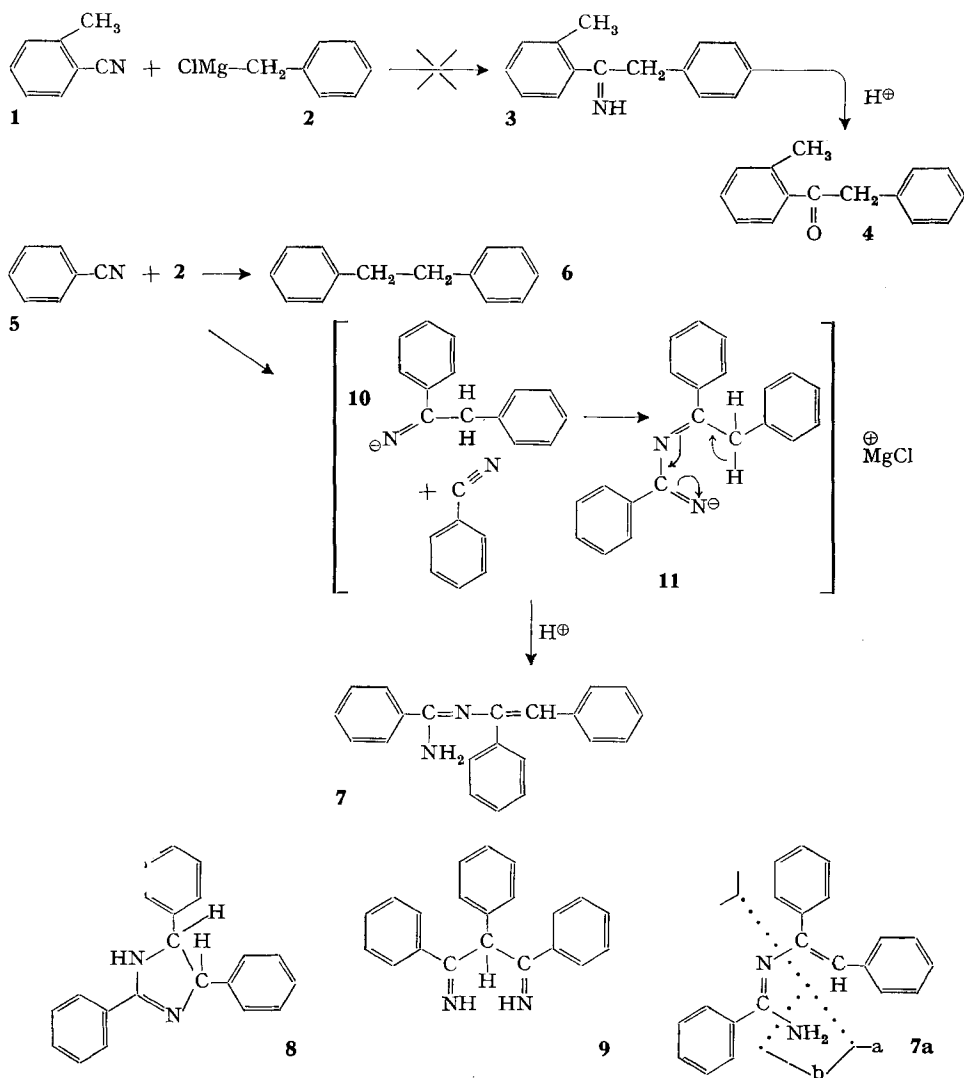
Rein formal lässt sich $C_{21}H_{18}N_2$ aus dem gesuchten Imin vom Typus **3** plus einer Molekel Benzonitril entstanden denken. Da wir schon Additionen von aromatischen Nitrilen an eine polarisierte $C=N^{\ominus}$ -Gruppe beobachtet haben [2], kam eine aus Formel **11** ableitbare Verbindung, in erster Linie die Formel **7**, in Betracht.

Ein elektrocyclischer Ringschluss des Zwischenproduktes **11** zu einem Triphenylimidazolin **8**, dem bekannten Amarin bzw. Isoamarin, liess sich durch das NMR.-Spektrum²) und die Verschiedenheit der Schmelzpunkte ausschliessen. Auch das Benzylproton von **9** würde ein Signal bei höherem Feld ergeben als das Vinylproton von **7**. Zudem müsste **9** leicht zu einem Diketon hydrolysierbar sein, die Substanz ist jedoch auch gegen kochende 2N HCl beständig. Demgegenüber erfüllte die *Formel 7 eines N-(1,2-Diphenyl-vinyl)-benzamidins* alle Voraussetzungen, die nach Analyse, NMR.- und Massenspektren erhoben werden konnten.

Nebst dem Molekulargewicht (298) wurden die Summenformeln der Fragmente **7a** durch Hochauflösung bestätigt (vgl. exp. Teil), wobei insbesondere folgende Bruchstücke charakteri-

¹) Auch die Reaktion von *o*-Methylphenyl-magnesiumbromid mit Benzylcyanid lief nicht zufriedenstellend ab. **4** konnte jedoch auf dem herkömmlichen Weg (*Friedel-Crafts*) leicht erhalten werden.

²) Amarin hätte 2 Protonen bei rel. hohem Feld (Benzylprotonen).



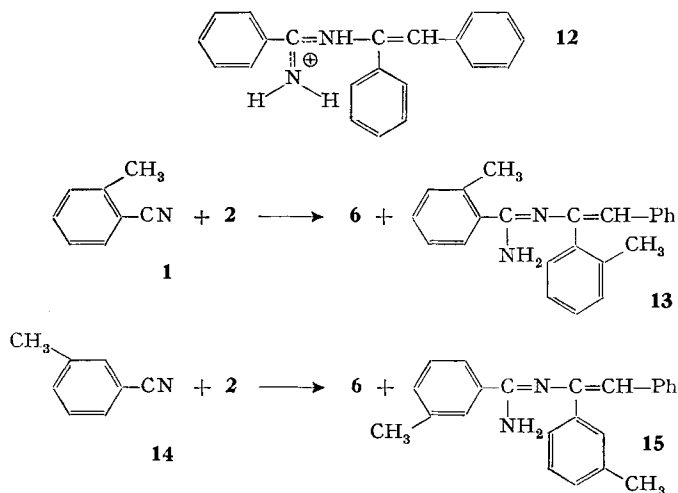
stisch sind: $282 = C_{21}H_{16}N$ ($\Delta: +0,3$) = $M - NH_2 = M - b$; $221 = C_{15}H_{13}N_2$ ($\Delta: +0,1$) = $M - C_6H_5$; $195 = C_{14}H_{13}N$ ($\Delta: +1,9$) = $M - C_6H_5CN$; $179 = C_{14}H_{11}$ ($\Delta: -2,4$) = a^{\oplus} ; $178 = C_{14}H_{10}$ ($\Delta: +0,6$) = $(a - H)^{\oplus}$.

Das NMR.-Spektrum von **7** (100 MHz) zeigt ein einziges Vinylproton bei 6,45 ppm (s) und bei 6,24 ppm zwei NH_2 -Protonen, die durch D_2O austauschbar sind. Die 15 arom. Protonen sind in einem Multiplett zwischen 7,0 und 8,0 ppm untergebracht, von denen sich bei 8,0 ppm 2 Multiplette der *o*-Protonen des Benzamidins abheben. Beim Einstrahlen bei 6,45 ppm in einem Doppelresonanzversuch wird keine Resonanz im arom. Teil erzeugt.

7 gibt ein kristallines Hydrochlorid, für das wir die Formel **12** annehmen, da nur die Protonierung am Imid-Stickstoff drei verschiedene NH -Protonen im NMR. ergeben kann. Dadurch wird in **12** auch die Vinyl-Doppelbindung in das π -Resonanzsystem einbezogen und das Vinylproton nach tiefem Feld in die Aromaten verschoben

(vgl. NMR. des Hydrochlorides). Die angegebene Konstitution darf nach den erwähnten Daten als weitgehend gesichert bezeichnet werden. Als Nebenprodukt der Verbindung **7** trat in kleinen Mengen eine Substanz mit Molekel-Ion 384 auf, deren Konstitution wir noch untersuchen.

Mit den gewonnenen Erkenntnissen konnten die analytischen und physikalischen Daten des eingangs erwähnten Reaktionsproduktes von *o*-Tolunitril und Benzylmagnesiumchlorid gedeutet werden. Danach ist neben Dibenzyl als basischer Anteil das *N*-[2-Phenyl-1-(*o*-tolyl)-vinyl]-*o*-methylbenzamidin **13** entstanden. Das Massenspektrum ergibt in der Tat bei Base und Hydrochlorid das Molgewicht 326, entsprechend $C_{23}H_{22}N_2$. Auf diese Formel stimmen auch die Analysen der Base, wie des Hydrochlorids. Mit Benzylmagnesiumbromid führt die beschriebene Reaktion zu



prinzipiell gleichen Ergebnissen, lediglich ist der Anteil an Dibenzyl grösser. *m*-Tolunitril (**14**) gibt mit Benzylmagnesiumchlorid oder -bromid neben Dibenzyl das *N*-[2-Phenyl-1-(*m*-tolyl)-vinyl]-*m*-methylbenzamidin (**15**), das mit alkoholischer Salzsäure wie **7** und **13** ein kristallines Hydrochlorid liefert. Das Massenspektrum von **15** gibt ein Signal bei 326 als Molgewicht. Das NMR.-Spektrum stimmt weitgehend mit demjenigen von **7** überein. Die 2 Methylgruppen haben 2 scharfe Singulett-Signale bei 2,34 und 2,38 ppm (vgl. exp. Teil).

Unsere Daten erlauben nicht zu entscheiden, ob in **7**, **13** und **15** die Vinylgruppe *cis*- oder *trans*-Konfiguration aufweist. Nur bei **13** erhielten wir ein zweites, isomeres Hydrochlorid. Ob es sich dabei um *cis-trans*-Isomerie oder um *syn-anti*-Isomerie der C=N-Bindung handelt, haben wir noch nicht feststellen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass hier auf eine neue Art noch unbekanntes Vinylamidin entstanden sind. Bekannt ist auf dem Gebiet der Grignard-Reaktion lediglich die Amidinsynthese aus Nitrilen und Dialkylaminmagnesiumbromid (vgl. z.B. [4]). Die Breite des neuen Verfahrens soll noch abgeklärt werden.

Die NMR.-Spektren wurden von Dr. H. Fuhrer (Physikalische Laboratorien der CIBA-GEIGY AG) aufgenommen. Wir danken ihm herzlich für eingehende Diskussionen. Für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren danken wir den Herren Dr. H. Hürzeler und Dr. J. P. Dubois.

Die Elementaranalysen besorgten unsere mikroanalytischen Laboratorien, unter Leitung von Herrn Dr. *W. Padowetz*. Den Herren *J. Lampert* und *P. Maag* danke ich für ihre experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

1. *N*-(1,2-Diphenyl-vinyl)-benzamidin **7**³⁾. 14,4 g (0,6 Mol) mit Jod aktiviertes Magnesium werden mit 40 ml Tetrahydrofuran (THF) versetzt. Unter Rühren werden 76,0 g (0,6 Mol) Benzylchlorid in 100 ml THF so zugegeben, dass nach Zugabe der ersten 2 ml die Reaktion durch Erwärmen eingeleitet und dann erst der Rest zugetropft wird, wobei die Reaktionswärme die Lösung im Sieden erhält. Nach 1½ stdg. Kochen im Ölbad kühlt man auf Zimmertemperatur (eine beträchtliche Menge Mg bleibt ungelöst), tropft 61,86 g (0,6 Mol) Benzotrinitril in 150 THF zu, kocht 8 Std. unter Rückfluss, giesst auf 120 g NH₄Cl in 1 l H₂O (Eiskühlung) und äthert aus. Der Äther wird in mehreren Portionen von total 700 ml 2 N Salzsäure ausgezogen, wobei sich ein öliges Hydrochlorid ausscheidet.

Die Ätherphase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liefert durch Destillation (Sdp. 136–138°/12 Torr) *Dibenzyl* vom Smp. 50–52° [3] in ca. 50proz. Ausbeute; Elementaranalyse stimmend.

Der Salzsäure-Auszug wird mit 10 N Natronlauge unter Kühlung alkalisch gestellt und ausgeäthert und der Äther mit Wasser gewaschen. Aus dem Äther werden 68 g ölige Base erhalten. Aus dem zähen Öl lassen sich mit 100 ml Alkohol 22 g kristalline Rohbase gewinnen. Die Mutterlauge liefert weitere 10 g des Produktes (mit C₆H₆), das nach NMR.- und Massenspektren noch uneinheitlich ist (Beimengung vom Mol-Gew. 384).

Eine Lösung von 21 g Rohbase in 400 ml Alkohol und 60 ml Methylenchlorid wird mit 31 ml alkoholischer 2,47 N Salzsäure versetzt. Nach 2 Std. saugt man die gebildeten feinen Nadeln des Nebenproduktes von Molekulargewicht 384 ab. Die Mutterlauge wird nochmals mit 20 ml alkoholischer Salzsäure versetzt, im Vakuum eingengt und mit 200 ml Essigester sukzessiv verdünnt. Es kristallisieren 17 g Hydrochlorid, Smp. 227–230°. Daraus kann die *reine Base 7* mit 2 N Natronlauge abgeschieden und mit Methylenchlorid extrahiert werden; nach Kristallisation aus Isopropylalkohol, Smp. 147–148°. IR. (CH₂Cl₂): 2 NH-Signale bei 2,8 und 2,9 μ: C=N bei 6,05 μ. Massenspektrum: (Werte der Hochauflösung vgl. theor. Teil, Molekel-Ion: 298). NMR. (SO(CD₃)₂, 100 MHz): 1 Proton δ = 6,45 ppm (s): Vinylproton; 2 Protonen δ = 6,24 ppm (austauschbar durch D₂O): 2 NH₂-Protonen; 15 Protonen δ = 7,0–8,0 ppm (m), arom. Protonen, darin ein scharfes Multiplett bei δ = 8,0 ppm, nämlich die beiden *o*-Protonen des Benzamidins. Doppelresonanz: Einstrahlen bei 6,45 ppm erzeugt keine Resonanz im aromatischen Teil.

C₂₁H₁₈N₂ Ber. C 84,53 H 6,08 N 9,39% Gef. C 84,54 H 6,10 N 9,68%

7-Hydrochlorid. Massenspektrum: Molekel-Ion 298 und alle Fragmente identisch mit Spektrum der Base. NMR. (100 MHz, SO(CD₃)₂): Von den 3 NH-Protonen finden sich 1 Proton bei 9,0 ppm, 1 Proton bei 9,85 ppm, 1 Proton bei 12,0 ppm. Das Vinylproton ist ebenfalls nach tieferem Feld verschoben und erscheint jetzt in den Aromaten, eine oft bei einer Protonierung in der Nachbarschaft des Vinyl-H verfolgbare Verschiebung.

C₂₁H₁₉ClN₂ Ber. C 75,33 H 5,72 N 8,37 Cl 10,59%
Gef. „ 75,11 „ 5,88 „ 8,52 „ 10,59%

2. *N*-[2-Phenyl-1-(*o*-tolyl)-vinyl]-*o*-methylbenzamidin **13**. Herstellung genau nach 1 aus je 0,6 Mol *o*-Tolunitril, Benzylchlorid und Magnesium. Aus dem beim Aufarbeiten erhaltenen Neutralteil wurde wiederum in ca. 50proz. Ausbeute *Dibenzyl* gewonnen. Aus dem salzsauren Auszug, aus dem sich erneut ein öliges Hydrochlorid abscheidet, wird mit 200 ml 10 N Natronlauge die Base freigesetzt und in Äther aufgenommen. Aus dem öligen Ätherrückstand kristallisieren 12,4 g Base **13**, aus Essigester Smp. 170–172° (meist Smp. 166–168°). Der nicht kristallisierende Anteil (36 g) wird in 75 ml Essigester gelöst. Die Lösung wird mit 45 ml 2,6 N alkoholischer Salzsäure sauer gestellt (Umschlag bräunlich → tiefgelb) und nach und nach mit 100 ml Äther versetzt. Es kristallisieren 24 g **13-Hydrochlorid**, die aus Alkohol/Äther umgelöst wurden: Smp. (190)–193°. In späteren Versuchen kristallisierte auch das ölige Roh-Hydrochlorid beim Animpfen, Smp. 194–197°. Bei einem Versuch erhielten wir aus einer Basenmutterlauge ein isomeres **13B-Hydrochlorid** vom Smp. (221)–

³⁾ Smp. – nicht korrigiert – auf einem Apparat der Firma *Büchi* bestimmt.

230°, (s. theor. Teil). Bei 4 aufeinanderfolgenden Versuchen waren die Ausbeuten sehr schwankend. Massenspektrum: 326 = Molekel-Ion; 311 = $M - \text{CH}_3$; 308 = $M - \text{H} - \text{NH}_2$; 294 = $M - \text{CH}_3 - \text{NH}_2$; 249 = $M - \text{C}_6\text{H}_5$; 235 = $M - \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; 208 = $M - \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}\equiv\text{NH}(\text{?})$; 118 = $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}\equiv\text{NH}(\text{?})$; 91 = $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ oder $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (326,41) Ber. C 84,62 H 6,79 N 8,58% Gef. C 84,40 H 6,77 N 8,64%

13-Hydrochlorid. Massenspektrum: Identisch mit dem Spektrum der Base. NMR. (CDCl_3 , 60 MHz): 3 Protonen, $\delta = 1,85$ ppm (s): 1. CH_3 -Gruppe; 3 Protonen, $\delta = 2,09$ ppm (s): 2. CH_3 -Gruppe; 1 Proton im arom. Bereich, $\delta = 6,72$ ppm (s); vermutlich Vinyl-H; 14 Protonen zwischen 6,7 und 7,2 ppm; 13 arom. H + 1 Vinyl-H (erwähnt).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ Ber. C 76,12 H 6,39 N 7,72 Cl 9,77%
Gef. „ 75,84 „ 6,19 „ 7,73 „ 10,10%

Isomeres **13B-Hydrochlorid**, Smp. 230°.

Gef. C 76,08 H 6,34 N 7,75 Cl 9,99%

3. *N*-[2-Phenyl-1-(*m*-tolyl)-vinyl]-*m*-methylbenzamidin (**15**). Herstellung genau nach 1. aus *m*-Tolunitril und Benzylmagnesiumbromid. Neutralteil aus Äther: 34,7 g (64%) Dibenzyl (die Nebenreaktion wird erwartungsgemäss mit Benzylmagnesiumbromid begünstigt). Der *Basenteil* geht demnach zurück, nur 24 g; mit Hexan zerrieben: 21,7 g **15**, Smp. 82° (Sint. ab 69°). Massenspektrum: Molekel-Ion 326, Bruchstücke praktisch identisch mit denjenigen von **13**, ausser dass hier 118 und 119 auftreten; 119 = $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{NH}$. NMR. (CDCl_3 , 60 MHz): 3 Protonen, $\delta = 2,33$ ppm (s): 1. Methylgruppe; 3 Protonen, $\delta = 2,39$ ppm (s): 2. Methylgruppe; 2 Protonen, $\delta = 4,75$ ppm (breit): NH_2 -Gruppe; 1 Proton, $\delta = 6,45$ ppm (s): Vinyl-H (vgl. Spektrum von **7**); 13 Protonen, $\delta = 7,0$ –7,8 ppm (m); 13 arom. H.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (326,41) Ber. C 84,62 H 6,79 N 8,58% Gef. C 84,17 H 6,76 N 8,35%

15-Hydrochlorid. 18,7 g Base in 75 ml Essigester gelöst + 25 ml alkohol. 2,48 N HCl und Zufügen von Essigester (total 125 ml) und Äther (200 ml), Smp. 179° (Sint. ab 162°).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ Ber. C 76,12 H 6,39 Cl 9,77% Gef. C 76,23 H 6,25 Cl 10,01%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 6. Mitt., A. Marxer, U. Salzmann & F. Hofer, Helv. 54, 2507 (1971).
[2] Unveröffentlichte Befunde; vgl. eine spätere Mitteilung.
[3] Beilstein, Bd. 5, S. 598. 2. Ergänzungsband S. 506.
[4] M. Harfenist et al., J. med. Chemistry 14, 97 (1971).

45. Über tribenzylierte D-Gluco- und D-Galaktopyranoside

2. Mitteilung über verätherte Kohlenhydrate

von J. Stanek, A. Sele, R. Jaques und A. Rossi

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazentika, CIBA-GEIGY AG, Basel, Schweiz

(Herrn Prof. Dr. Albert Wettstein zum 65. Geburtstag gewidmet)

(12. I. 72)

Summary. The synthesis of ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D-glucopyranoside and of ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D-galactopyranoside is described. These compounds are isomers of ethyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucopyranoside, GLYVENOL®, a substance displaying interesting pharmacological actions.