

## CHEMIE NUCLEOPHILER CARBENE—XXI<sup>1</sup> CYANID-ANALOGE REAKTIONEN

B. LACHMANN, H. STEINMAUS und H.-W. WANZLICK

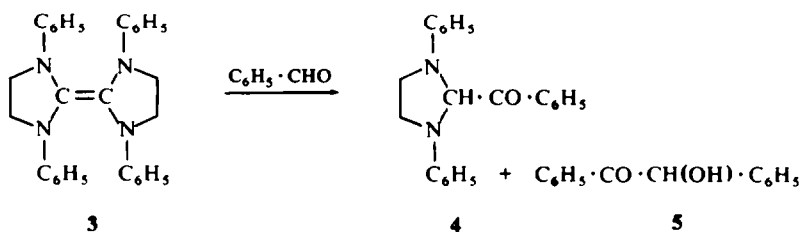
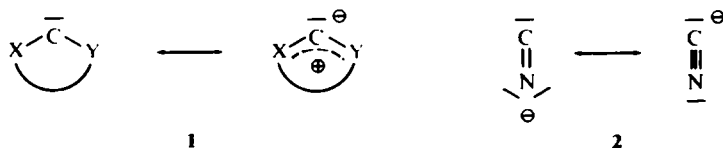
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin\*

(Received in Germany 24 February 1971; Received in the UK 22 March 1971)

**Abstract**—Benzaldehyde yields benzoin under the catalytic influence of benzo- and naphtho[2.1-*d*]thiazolium salts. The corresponding "dimers" are even more active. The reaction of benzil and bis-(1,3-diphenyl-imidazolidinyliden-2) gives  $\alpha,\alpha$ -(1,3-diphenyl-imidazolidinyliden-2)-benzylbenzoate.

**Zusammenfassung**—Benzaldehyd wird mit Hilfe von Benzo- und Naphtho[2,1-*d*]thiazolium-Salzen und —besonders gut—durch die entsprechenden "Dimeren" zu Benzoin kondensiert. Die Reaktion von Benzil mit (Bis-(1,3-diphenyl-imidazolidinyliden-2) liefert  $\alpha,\alpha$ -(1,3-Diphenyl-imidazolidinyliden-2)-benzylbenzoat.

CARBENE der allgemeinen Formel 1, wie sie durch Deprotonierung von Azolium- bzw. Azoliniumsalzen entstehen oder aus entsprechenden "Carben-Dimeren" (z.B. 3) bei Umsetzungen mit elektrophilen Partnern durchlaufen werden, zeigen mit dem Cyanid-Ion (2) nicht nur strukturelle Ähnlichkeit, sondern auch analoges reaktives Verhalten.<sup>2</sup>



So wird aus 3 und Benzaldehyd neben 4 (90%) etwas Benzoin (5) gebildet; mit Furfurol und anderen Dimeren vom 3-Typ kann die relative Acyloin-Ausbeute gesteigert werden.<sup>3</sup> Die Reaktionen haben *Transketolase-Modell-Charakter*.<sup>4</sup>

Bei Studien in der Benzo- und Naphtho[2.1-*d*]-thiazol-Reihe<sup>5</sup> fanden wir besonders wirksame Cyanid-Thiamin-analoge Katalysatoren der Acyloinkondensation. Die Salze 6 und 7 zeigen gute, die entsprechenden "Dimeren" 8 und 9 sehr gute Aktivität (vgl. Tabelle 1).

\* Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann zum 50. Geburtstag gewidmet.

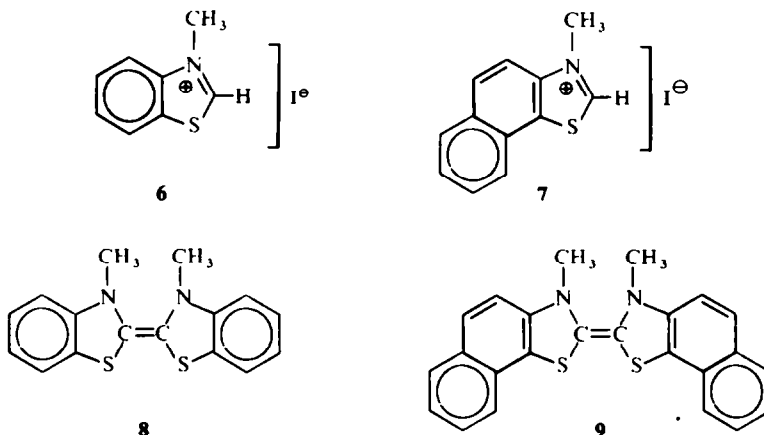
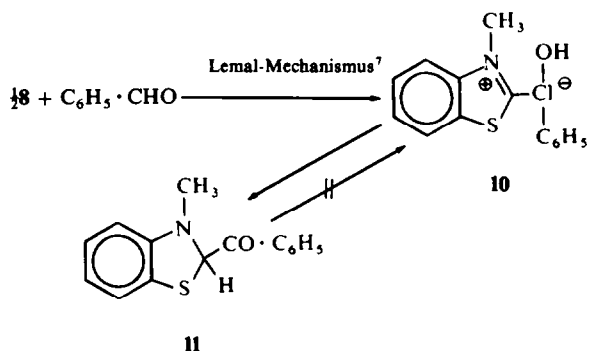


TABELLE I

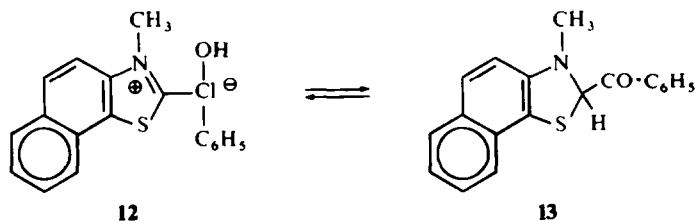
2 Benzaldehyd → Benzoin (5)

Katalysator	5-Ausbeute (%)
6/Pyridin	6
7/Pyridin	8
8	33
9	68
9/Pyridin*	77
11	0
13	15
13/Pyridin*	41

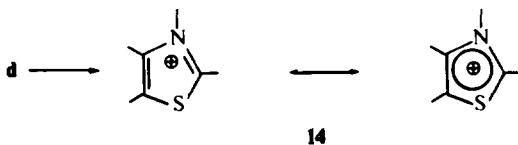
Bei den Versuchen mit **8** beobachtet man einen allmählichen Verbrauch des Katalysators: Neben Benzoin (**5**) wird die **4** entsprechende Benzoylverbindung **11** erhalten.<sup>6</sup> **11** bildet sich über **10** (das dem "Aktiven Aldehyd" der Thiamin-Biochemie entspricht) und zeigt keine katalytische Aktivität mehr, d.h. eine Rückisomerisierung **11** → **10** findet (unter den angewendeten Bedingungen) nicht statt.

\* Pyridin erleichtert die Einstellung des Gleichgewichtes  $12 \rightleftharpoons 13$ .

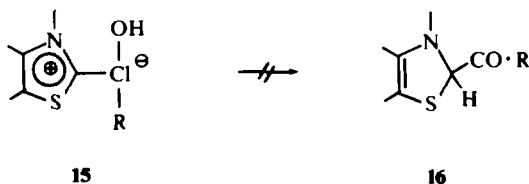
Bei Verwendung des gegenüber **8** deutlich besseren Katalysators **9** konnte die **11** entsprechende Benzoylverbindung **13** nur in geringer Menge erhalten werden. Auch liess sich zeigen, dass **13** (im Unterschied zu **11**) durchaus noch katalytische Wirksamkeit besitzt (siehe Tabelle 1)! Hier liegt also ein *Gleichgewicht* vor; das sich zurückbildende **12** steht weiterhin zur Benzoinkondensation zur Verfügung:



Die Reaktivitätsdifferenz **11/13** (die übrigens in den spektralen Daten kaum zum Ausdruck kommt: IR: CO-Banden: **11**: 1697/cm, **13**: 1694/cm; NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$ -Werte der Thiazolin-Protonen: **11**: 3.90, **13**: 3.77\*) dürfte auf den unterschiedlichen Aromatisierungsgrad des Thiazolringes zurückzuführen sein: In den Naphthalinderivaten (**7** und **12**) steht die Doppelbindung **d** (Teilformel **14**) in höherem Masse für die Thiazolring-Aromatisierung zur Verfügung als in **6** und **10**, wo sie in erster Linie zur *Benzolring*-Aromatisierung beansprucht wird.†



Eine weitere Thiazolring-Stabilisierung wird erreicht, wenn man von **6** (bzw. **10**) über **7** (bzw. **12**) zum *nicht*-anellierten Thiazol selbst zurückkehrt; hier steht die Doppelbindung **d** (**14**) ganz zur Verfügung. Man darf vermuten, dass eine Tautomerisierung (**15** → **16**) dann nicht mehr gegeben ist: Das Thiazol-System (Thiamin!)



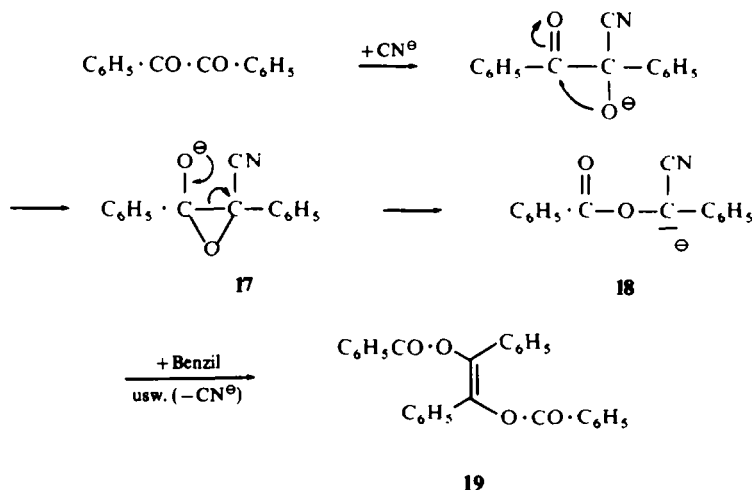
wird zum optimalen Katalysator. Damit wird erneut deutlich, dass "the nature has done a good job for designing the thiazol portion of the thiamin molecule".<sup>10, 11</sup>

Nach dem soeben Gesagten bot das Dimere **3** (*nichtaromatischer* Carbenteil) die

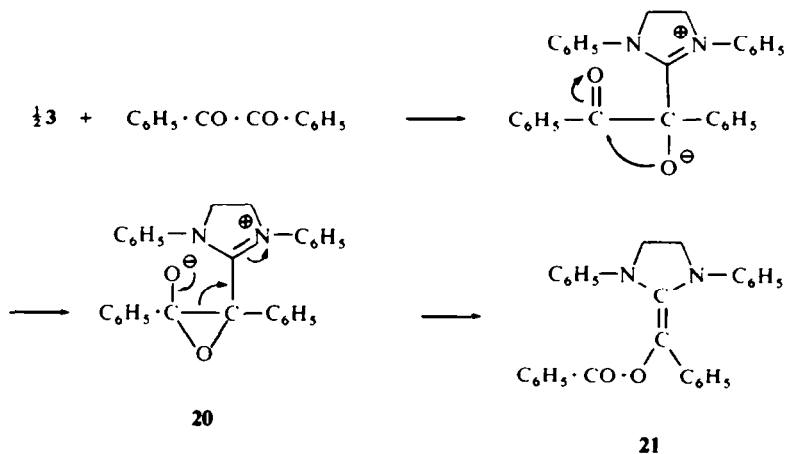
\* "Wir müssen uns daran gewöhnen, dass sehr grosse Unterschiede in der chemischen Reaktivität auf geringen lokalen Überschussladungen beruhen"<sup>8</sup>

† Die gegenüber **11** wesentlich grössere Autoxidationsanfälligkeit von **13** dürfte die gleiche Ursache haben.<sup>9</sup>

grössten Chancen einer zunächst Cyanid-analogen, dann aber *abweichenden* Reaktion. Da die Umsetzung Benzil/Cyanid erst in jüngster Zeit gut untersucht wurde,<sup>1,2</sup> studierten wir die entsprechende Benzil/3-Reaktion, Kaliumcyanid katalysiert in DMSO die Umwandlung von Benzil in  $\alpha,\alpha$ -Stilbendiol-dibenzoat ("Isobenzil") **19**. Für die glatt verlaufende Reaktion wird folgender Mechanismus angenommen:<sup>12</sup>



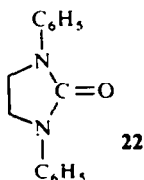
Die Umsetzung des Dimeren **3** mit Benzil ergab kein Isobenzil (**19**). Man erhält in guter Ausbeute  $\alpha,\alpha$ -(1,3-Diphenyl-imidazolidinyliden-2)-benzylbenzoat (**21**). In Analogie zu obigem Mechanismus ist folgender Verlauf anzunehmen:



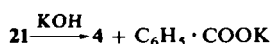
wobei **20** der Zwischenstufe **17** entspricht. Der dann stattfindende (beim Anion **18** nicht mögliche) Ladungsausgleich schliesst eine Weiterreaktion mit einer zweiten Benzil-Molekel aus und führt unmittelbar zum Endprodukt **21**.

Das Enolbenzoat **21** ist stark autoxidabel; Umkristallisationsversuche ohne Schutzgas führen zum 1,3-Diphenylimidazolidon-2 (**22**). Die alkalische Verseifung

verläuft komplex: Neben wenig dünn-schichtchromatographisch nachgewiesenem Dianilinoäther, der entsprechenden N-Formylverbindung, **22** und Benzaldehyd



liessen sich das zu erwartende 1,3-Diphenyl-2-benzoyl-imidazolidin (**4**) und Benzoesäure (Hauptprodukt) isolieren:



Die dabei festgestellte Angreifbarkeit von **4** durch Alkali (Blindversuch) soll noch gesondert untersucht werden. Bemerkenswert ist, dass sich das Dimere **3** mit *Anisil* nicht umsetzt.<sup>8</sup>

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung unseres Instituts unter Leitung von Frau Dr. U. Faass durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman-IR-9-Spektrophotometer in KBr aufgenommen, die NMR-Spektren mit den Geräten Varian A 60 und A 100. Alle Umsetzungen mit "Dimeren" wurden unter Reinststickstoff (Osram GmbH) durchgeführt.

##### *Benzoin-Kondensationen mit Thiazolium-Salzen*

(a) Ein Gemisch von **6** (552 mg), frisch dest. Benzaldehyd (8.5 g) und abs. Pyridin (9 ccm) wurde 12 Stdn. unter N<sub>2</sub> zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde entstandenes Pyridinhydrojodid mit 100 ccm Benzin (40–80°) gefällt und rasch abgesaugt. Das Filtrat wurde i.Vak. eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup kristallisierte im Eisbad. Durch Zugabe von 20 ccm Benzin/Methanol (5:1) wurde die Kristallisation vervollständigt. Ausbeute 510 mg (6% auf eingesetzten Aldehyd) reines Benzoin (**5**), in üblicher Weise identifiziert.

(b) Verbindung **7** (650 mg), Benzaldehyde (8.5 g) und Pyridin (8.5 ccm) wurden wie unter (a) umgesetzt, Ausbeute 680 mg (8%) Benzoin.

##### *Benzoin-Kondensationen mit "Dimeren"*

(a) Verbindung **8** (1.0 g) wurde mit frisch dest. Benzaldehyd (18 g) 12 Stdn. bei 90° (Wasserbad) gerührt. Beim Abkühlen kristallisierte ein Teil Benzoin aus. Nach Zugabe von 5 ccm Methanol und so viel Benzin (40–80°), dass die flüssige Phase gerade noch homogen blieb, wurde abgesaugt und mit viel Benzin gewaschen. Ausbeute 6 g (33.3%) Benzoin.

Aus der Mutterlauge des voranstehenden Ansatzes kristallisierten nach 5 Tagen 200 mg (11.7% auf eingesetztes **8**) Verbindung **11**, nach Schmp. und Misch-Schmp. (136–138°) identisch mit nach Lit.<sup>6</sup> dargestelltem **11**: IR: CO: 1697/cm. NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 2.0–3.7 (9), s 3.9 (1), s 7.1 (3).

(b) Verbindung **9** (680 mg) wurde mit Benzaldehyd (10.9 g) bei 90° (Wasserbad) gerührt. Nach 9.5 Stdn. war ein dicker Kristallbrei entstanden. Es wurde wie unter (a) aufgearbeitet. Ausbeute 7.4 g (68%) Benzoin. Die Wiederholung des gleichen Ansatzes mit 5 Tropfen Pyridin-Zusatz ergab nach 8.5 Stdn. Reaktionsdauer 8.45 g (77.5%) Benzoin.

N-Methyl-2-benzoyl-naphthothiazolin (**13**): Verbindung **9** (1.5 g) wurde mit Benzaldehyd (1.5 g) in abs. Pyridin (10 ccm) 1.5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Es wurde mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und langsam mit Methanol gefällt. Chromatographie des so gefällten Benzoin-**13**-Gemisches an Kieselgel mit Benzol/Methylenchlorid (2:1) ergab eine orangefarbene Fraktion, aus der nach dem Einengen i.Vak. durch Zugabe von wenig Methanol und Benzin (40–80°) reines **13** kristallisierte. Orangefarbene Kristalle,

Schmp. 125–127°; IR: CO: 1694/cm. NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = m 2.0–3.0 (10), d 3.15 (1) (J = 9), s 3.77 (1), s 7.0 (3).

#### Benzoin-Kondensation mit 13

Verbindung **13** (50 mg) wurde mit Benzaldehyd (3.57) 13 Stdn. unter N<sub>2</sub> bei 90° (Wasserbad) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde durch Zugabe von wenig Benzin (40–80°) zuerst **13** zurückgewonnen. Das Filtrat ergab auf Zusatz von mehr Benzin (70 ccm) 500 mg (15%) Benzoin. Die Wiederholung des gleichen Ansatzes mit 2 Tropfen Pyridin-Zusatz ergab nach 9.5 Stdn. Rühren bei 90° 1.4 g (41%) Benzoin.

α,α-(1,3-Diphenyl-imidazolidinyliden-2)-benzylbenzoat (**21**): Verbindung **3** (2 g) und Benzil (3.4 g) wurden in 30 ccm Xylol suspendiert und unter Rühren am Rückfluss 90 Min. gekocht. Im Kühlschrank fielen 3.1 g (80%) **21** aus. Gelbe Kristalle (aus Benzin (100–140°) unter N<sub>2</sub>), Schmp. 166°; IR: COO: 1720/cm; C=C: 1630/cm. (C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (432.5) Ber: C, 80.53; H, 5.59; N, 6.48. Gef: C, 81.04; H, 5.72; N, 6.47%). Alkalische Verseifung von **21**: Zu einer Lösung von 0.3 g Kaliumhydroxid in 20 ccm Dioxan und 0.3 ccm Wasser gab man 1 g **21** und kochte (N<sub>2</sub>) 50 Min. unter Rückfluss. Nach dem Absaugen vom ausgeschiedenen Kaliumbenzoat (500 mg) wurde das Filtrat i. Vak. eingeengt. Der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat an Kieselgel chromatographiert. Das isolierte **4** wurde durch Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit authentischem Material identifiziert.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Schering AG für ihre Hilfe.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> XX. Mittel.: H.-J. Schönherr und H.-W. Wanzlick, *Chem. Ber.* **103**, 1037 (1970)
- <sup>2</sup> Vgl. R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3719 (1958)
- <sup>3</sup> H.-W. Wanzlick und H.-J. Kleiner, *Chem. Ber.* **96** 3024 (1963)
- <sup>4</sup> Vgl. Dissertation H.-J. Kleiner, Techn. Universität Berlin (1961). Weitere Literatur zum Thema Thiamin-Modelle siehe Dissertation H. Steinmaus, Techn. Universität Berlin (1968)
- <sup>5</sup> H.-W. Wanzlick, H.-J. Kleiner, I. Lasch, H. U. Földner, und H. Steinmaus, *Liebigs Ann.* **708**, 155 (1967)
- <sup>6</sup> Zur Darstellung von **11** aus **6**, Benzaldehyd und Triäthylamin siehe J. Metzger, H. Larive, R. Dennila, R. Baralle und C. Gaurat, *Bull. Soc. Chim. Fr* 2857 (1964)
- <sup>7</sup> D. M. Lemal, R. A. Lovald und K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2518 (1964); vgl. H.-W. Wanzlick, B. Lachmann und E. Schikora, *Chem. Ber.* **98**, 3170 (1965): siehe auch Lit<sup>6</sup>
- <sup>8</sup> A. Albert, *Chemie der Heterocyklen* s. 34. Verlag Chemie GmbH. Weinheim/Bergstr (1962)
- <sup>9</sup> Dissertation H. Steinmaus, Lit<sup>4</sup>
- <sup>10</sup> W. H. Hafferl, R. Lundin und L. L. Ingraham, *Biochemistry* **2** 1298 (1963)
- <sup>11</sup> Zur Reaktion von Thiamin mit Benzaldehyd siehe A. Takamizawa, K. Hirai, Y. Hamashima, S. Matsumoto und T. Ishiba, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **16**, 1210 (1968)
- <sup>12</sup> J. C. Trisler, J. L. Frye, *J. Org. Chem.* **30**, 306 (1965)