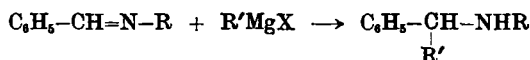


## 275. Heinrich Thies und Helmut Schoenenberger: Über die Reaktion von Grignard-Verbindungen mit Schiffschén Basen, I. Mitteil.: Die Bildung von Äthylendiaminderivaten

[Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München]  
(Eingegangen am 17. Mai 1956)

Es wird über einen abweichenden Verlauf der Grignard-Reaktion bei Schiffschén Basen berichtet. Bei der Umsetzung hochverzweigter Alkylmagnesiumhalogenide mit Benzylidenalkylaminen ergeben sich nicht die erwarteten Verbindungen vom Typ der 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane, sondern Diphenyläthylendiaminderivate.

Die Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Schiffschén Basen wurde erstmalig von M. Busch<sup>1)</sup>, O. Anselmino<sup>2)</sup>, L. Gattermann<sup>3)</sup> und M. P. Grammaticakis<sup>4)</sup> an Verbindungen vom Typ der Benzylidenalkyl- und Benzylidenarylamine mit aliphatischen bzw. aromatischen Organomagnesiumhalogeniden durchgeführt. Sie erhielten dabei in glatter Reaktion 1-Phenyl-1-alkylamino-alkane bzw. 1-Phenyl-1-arylamino-alkane:



Auch R. B. Moffett und W. M. Hoehn<sup>5)</sup> konnten mit Hilfe von Benzylmagnesiumchlorid eine größere Anzahl 1,2-Diphenyl-äthylamine herstellen, die analgetisch wirksam sind. Sie verwendeten einen vierfachen Überschuß an Grignard-Verbindung und erzielten dabei Ausbeuten zwischen 50 und 95%. Eine genauere Studie der Reaktion wurde von K. N. Campbell und Mitarbb.<sup>6)</sup> durchgeführt. Sie konnten zeigen, daß bei Verwendung von äquimolaren Mengen gute Ausbeuten nur dann erzielt werden, wenn Grignard-Verbindung und Schiffsché Base kurzkettige Alkylreste (Methyl- oder Äthylrest) als Substituenten tragen. Bei höher alkylierten Reaktionskomponenten ist die Ausbeute beträchtlich herabgesetzt. Sie kann aber durch Verwendung von 2 Moll. Grignard-Verbindung auf 1 Mol. Schiffsché Base wieder auf ein brauchbares Maß (60–90%) gebracht werden.

Im Verlaufe eigener Versuche zur Herstellung solcher Substanzen ergab sich nun bei Benzylidenäthylamin und tertiärem Butylmagnesiumchlorid, daß nicht das erwartete Additionsprodukt 1-Phenyl-1-äthylamino-2,2-dimethyl-propan,  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$ , sondern neben harzigen Produkten ein Diamin  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$  mit wesentlich höherem Stickstoffgehalt entsteht. Es ist eine weiße, kristalline Substanz (Schmp. 87–88°), die 2 Moll. HCl unter Bildung eines Dihydrochlorids (Schmp. 261°) zu binden vermag.

Die gleiche Verbindung hat offenbar auch K. N. Campbell<sup>6)</sup> bei der Umsetzung von Benzylidenäthylamin mit *n*-Butyläthylmagnesiumbromid erhalten.

Die Verbindung liefert weiterhin mit Acetylchlorid ein Diacetylderivat  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$  (Schmp. 196°), vermag aber nach Van Slyke keinen Stickstoff

<sup>1)</sup> M. Busch, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2691 [1904]; M. Busch u. A. Rinck, ebenda **38**, 1761 [1905]; M. Busch u. Leefenheilm, J. prakt. Chem. [2] **77**, 20 [1907].

<sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3465 [1907]. <sup>3)</sup> Liebigs Ann. Chem. **898**, 215 [1912].

<sup>4)</sup> C. R. heb. Séances Acad. Sci. **207**, 1224 [1938].

<sup>5)</sup> J. Amer. chem. Soc. **69**, 1792 [1947].

<sup>6)</sup> J. Amer. chem. Soc. **70**, 3868 [1948].

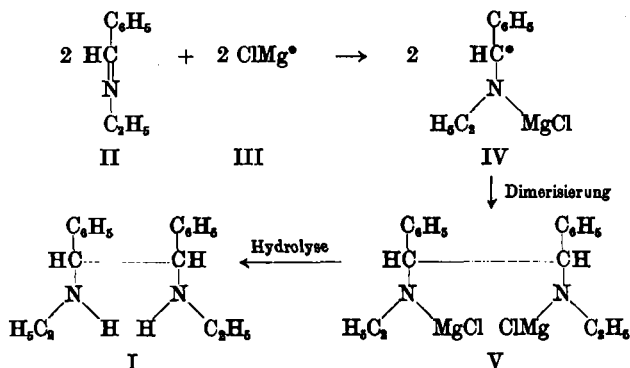
in Freiheit zu setzen. Diese Reaktionen und die Summenformel lassen darauf schließen, daß ein sekundäres Amin vorliegt, das durch Zusammenschluß von 2 Moll. Benzylidenäthylamin und Aufnahme von 2 Wasserstoffatomen entstanden ist:



Weitere Untersuchungen zur Klärung der Bindungsverhältnisse an den Stickstoffatomen führten zu keinen klaren Ergebnissen. Bei der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff wird pro Mol. Amin nur 1 Mol. Methan entwickelt, entsprechend 1 akt. H pro Mol. Amin. Dieses Ergebnis würde darauf hindeuten, daß ein Stickstoffatom in sekundärer, das andere in tertiärer Bindungsform vorliegen müßte. Eine solche Annahme steht aber im Widerspruch zu der Bildung eines Diacetylderivates, es sei denn, daß bei der Acetylierung ein Acetylrest in den aromatischen Kern eintreten würde. Diese Möglichkeit konnte durch die Rückgewinnung des ursprünglichenamins aus der Diacetylverbindung bei Behandeln mit 50-proz. Schwefelsäure ausgeschlossen werden. Die Prüfung auf sekundäre Aminogruppen mit Salpetriger Säure führte zwar zur Bildung eines weißen kristallinen Produktes. Da der Schmelzpunkt ( $265^\circ$ ) sich aber von denen der Nitrosoverbindungen sonstiger sekundär Amine – es sind herkömmlich Flüssigkeiten oder niedrig schmelzende Substanzen – wesentlich unterscheidet, steht nicht fest, ob tatsächlich ein Nitrosamin gebildet wurde, zumal das Produkt bei der Elementaranalyse einen erheblich geringeren Gehalt an C, H und N aufwies als das zu erwartende Dinitrosamin. Die Ursache dieser Abweichungen konnte bisher nicht geklärt werden.

Auf Grund dieser Verhältnisse kann für die Konstitution desamins Formel I in Betracht gezogen werden. Diese Verbindung ist bisher nicht bekannt. Wohl aber ist das am Stickstoff unsubstituierte  $\alpha,\alpha'$ -Diphenyl-äthylendiamin (Schmp.  $90\text{--}92^\circ$ )<sup>7)</sup> und das  $N,N',\alpha,\alpha'$ -Tetraphenyl-äthylendiamin (Schmp.  $139^\circ$ )<sup>8)</sup> dargestellt worden. Da letzteres in sehr einfacher Weise durch Reduktion der Schiff'schen Base mit aktiviertem Aluminium zugänglich ist, versuchten wir auf analogem Wege aus Benzylidenäthylamin das  $N,N'$ -Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin herzustellen. Das dabei entstehende Produkt war auch tatsächlich mit der oben beschriebenen Substanz identisch (Misch-Schmp., Brechungsindex der Schmelze). Ihr kommt demnach die Konstitutionsformel I zu.

Die Bildung von I kann durch folgenden Mechanismus erklärt werden:



<sup>7)</sup> F. Feist, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 214 [1894].

<sup>8)</sup> O. Anselmino, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 623 [1908].

Die Schiffsche Base (II) bildet mit einem CMg-Radikal (III) ein tief rotbraun gefärbtes radikalisches Zwischenprodukt (IV), das weiterhin zur Verbindung (V) dimerisiert und durch Hydrolyse mit Säure schließlich in das Salz des *N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamins (I) übergeht. Dieser Reaktionsablauf ist der von J. Schmidlin<sup>9)</sup> gefundenen Bildung von Benzpinakon aus Triphenylmethylmagnesiumchlorid und Benzophenon analog, die gleichfalls über tief gefärbte radikalische Zwischenprodukte

führt, die sogenannten Ketylen  $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}' \end{array} \text{O-Mg-X}^{10)}$ . Während aber Carbonylderivate nur selten in dieser Weise mit Grignard-Verbindungen reagieren und im allgemeinen, insbesondere bei Aldehyden, nur mit Magnesium + Magnesiumjodid bzw. -bromid solche Pinakone liefern, scheint die Reaktion bei Verbindungen mit C=N-Doppelbindungen leichter einzutreten und kann bereits bei Aldiminen festgestellt werden. Ob sie im vorliegenden Fall durch das Grignard-Reagens selber oder in ähnlicher Weise, wie es von M. Gomberg und W. E. Bachmann<sup>10)</sup> für die Umsetzungen der C=O-Verbindungen angenommen wird, durch überschüssiges metallisches Magnesium und im Reaktionsgemisch gebildetes Magnesiumhalogenid verursacht wird, ist allerdings noch zu klären.

### Beschreibung der Versuche

*N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin (I) aus Benzylidenäthylamin und *tert.*-Butylmagnesiumchlorid: Die Grignard-Verbindung aus 19.4 g (0.8 g-Atom) Magnesium und 74 g (0.8 Mol) *tert.*-Butylchlorid in 200 ccm wasserfreiem Äther wurde innerhalb von 2 Stdn. mit 53 g (0.4 Mol) Benzylidenäthylamin, gelöst in 50 ccm Äther, versetzt und 27 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mittels Natronlauge und Eis zerlegt und mit Äther extrahiert. Die getrockneten, von Äther befreiten Extraktlösungen wurden i. Vak. fraktioniert:

1. Fraktion: 8.6 g gelbliche Flüssigkeit, Sdp.<sub>12</sub> 76–77°,
2. Fraktion: 15.6 g gelbes Öl, Sdp.<sub>0.5</sub> 147–148°,

Destillationsrückstand: ca. 25 g braunes Harz.

Die 1. Fraktion bestand aus nicht umgesetzter Schiffscher Base. Aus der 2. Fraktion, die beim Stehenlassen salbig erstarrte, ließen sich 11 g weiße Kristalle absaugen, die in Aceton, Petroläther, Alkohol, Äther, Chloroform und verd. Salzsäure gut löslich waren und nach Umkristallisieren aus wenig Alkohol bei 86–87° schmolzen. Aus der gelben Mutterlauge ließen sich nach Lösen in verd. Salzsäure, Ausschütteln mit Chloroform zur Entfernung grün gefärbter Nebenprodukte und abermaligem Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther nochmals 4.4 g Kristalle gewinnen, die gleichfalls bei 87° schmolzen.

Der Destillationsrückstand lieferte nur noch eine geringe Menge der gleichen Substanz (0.7 g). Der Hauptanteil dieser Fraktion bestand aus harzigen Nebenprodukten, die sich mit Salzsäure tief grün färbten und bisher nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Die kristallinen Produkte bestanden aus *N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin. Gesamtausb. 16 g (30% d. Th., ber. auf Schiffsche Base). Eutekt. Schmelztemperatur: mit Azobenzol 59–60°, mit Benzil 61–63°.

Brechungsindex der Schmelze nach Kofler: 1.5203 bei 78–80°, 1.5101 bei 100–103°.

Akt. Wasserstoff nach Zerewitinoff:

- 1.02 bzw. 0.97 g-Atom akt. H/Mol bei Zimmertemperatur,
- 1.04 bzw. 0.98 g-Atom akt. H/Mol bei 80°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2$  (268.4) Ber. C 80.55 H 9.01 N 10.41\*)

Gef. C 80.66 H 9.05 N 10.24 Mol.-Gew. 247 (nach Rast)

<sup>9)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 89, 4198 [1906].

<sup>10)</sup> M. Gomberg u. W. E. Bachmann, J. Amer. chem. Soc. 49, 236 [1927].

\*) Für die Durchführung der Mikroelementaranalysen sind wir Hrn. H. Geyer, Mikroanalytisches Laboratorium des Chemischen Instituts der Universität München, und der Mikroanalytischen Abteilung der Fa. Knoll A.G., Chemische Fabriken, Ludwigshafen a. Rh., zu besonderem Dank verpflichtet.

Dihydrochlorid: Die Lösung von 5 g reiner Base in Äther wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das ausgefallene Dihydrochlorid (6.2 g) wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus wenig Wasser umkristallisiert, Schmp. 261°.

$C_{18}H_{24}N_2 \cdot 2HCl$  (341.3) Ber. N 8.21 Cl 20.78 Gef. N 8.07 Cl 20.90

Diacetyl-*N,N'*-diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin: 0.25 g Diamin in 5 ccm Chloroform wurden mit 0.3 g Acetylchlorid 2 Stdn. gekocht und die Lösung mit verd. Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Das mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform hinterließ beim Eindampfen gelbliche Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Alkohol rein weiß wurden und bei 196° schmolzen. Ausb. 0.32 g.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$  (352.5) Ber. C 74.96 H 8.01 N 7.95 Gef. C 74.82 H 7.38 N 8.27

Spaltung des Diacetyl-*N,N'*-diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamins mit Säure: 0.1 g Diacetylderivat wurden mit 10 ccm 50-proz. Schwefelsäure 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 10 ccm Wasser versetzt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Beim Ausäthern wurden 0.06 g eines gelblichen Produktes erhalten, das, aus Alkohol umkristallisiert, bei 86–87° schmolz. Der Misch-Schmp. ergab die Identität mit *N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin.

*N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin aus Benzylidenäthylamin mit aktiviertem Aluminium\*): Zu 146 g (1.1 Mol) Benzylidenäthylamin und 50 g Aluminiumamalgame in 1.5 l Äther wurden im Verlaufe von 8 Stdn. 80 g Wasser in kleinen Portionen hinzugegeben. Nach weiteren 40 Stdn. wurde das gebildete Aluminiumoxyd abgesaugt und dreimal mit Chloroform ausgekocht. Die Äther- und Chloroformlösung hinterließen beim Eindampfen gelbe, ölige Rückstände, die salbig erstarrten. Die kristalline Masse (65 g) wurde abgesaugt und schmolz, aus wenig Alkohol umkristallisiert, bei 87–88°. Sie war mit dem aus Benzylidenäthylamin und *tert.*-Butylmagnesiumchlorid gewonnenen *N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin identisch: Misch-Schmp. 87°.

Brechungsindex der Schmelze nach Kofler: 1.5203 bei 78–79°, 1.5101 bei 101–103°.

Dihydrochlorid: Schmp. 261°.

$C_{18}H_{24}N_2 \cdot 2HCl$  (341.3) Ber. Cl 20.78 Gef. Cl 20.80

Die vereinigten Öle wurden i. Vak. destilliert. Sie lieferten als Destillat 23 g farblose Flüssigkeit und als Destillationsrückstand 30 g *N,N'*-Diäthyl- $\alpha,\alpha'$ -diphenyl-äthylendiamin, dessen Gesamtausbeute also 95 g (65% d. Th., ber. auf Schiff'sche Base) betrug.

Das Destillat bestand aus Benzyläthylamin (Sdp.<sub>12</sub> 77–83°).

Hydrochlorid: Schmp. 183.5°; Misch-Schmp. 183°.

\*) Wie wir erst während der Drucklegung erfahren haben, ist die Verbindung auf dem gleichen Wege kürzlich auch von W. Stühmer und G. Meßwarb (Arch. Pharmaz. Ber. dtach. pharmaz. Ges. 286, 221 [1953]), wenn auch in wesentlich geringerer Ausbeute dargestellt worden.