

| 1-Halo-naphthalin | Reaktion mit | Anlagerung des R [⊖] an 1,2-Naphthrin in 1- in 2- |
|-------------------|--|--|
| F | C ₆ H ₅ -Li (Carboxylierung) ¹⁾ | % % |
| Cl | C ₆ H ₅ -Li mit Piperidin-Katalyse ²⁾ (Hydrolyse) | 35 65 |
| F | n-Butyl-Li (Carboxylierung) | 33 67 |
| F | tert. Butyl-Li (Hydrolyse) | 34 66 |
| Cl | Li-piperidid + Piperidin ³⁾ | 33 67 |
| Cl | Li-diäthylamid + Diäthylamin ⁵⁾ | 38 62 |
| Cl | Li-diisobutylamid + Diisobutyl-amin | 36 64 |

annehmen, daß schon bei relativ schwacher Bindung des R[⊖] an I (große Bindungslänge!) der Übergangszustand der Addition passt wird; trotz der nur kleinen Aktivierungsschwelle genießt II einen recht konstanten, vermutlich durch elektronische Faktoren bedingten Vorzug.

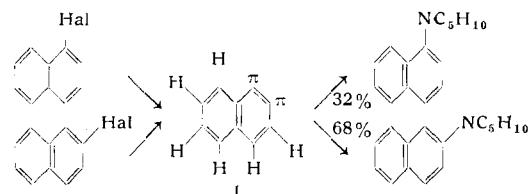
Eingegangen am 23. April 1957 [Z 459]

Reaktion der Halogen-naphthaline mit Lithium-piperidid

Von Prof. Dr. R. HUISGEN und Dipl.-Chem. J. SAUER

Institut für Organische Chemie der Universität München

Der Umsatz des 1- oder 2-Chlor-, Brom- oder Jod-naphthalins mit Lithium-piperidid in Gegenwart eines weiteren Äquivalents Piperidin in siedendem Äther führte in bis zu 93 proz. Ausbeute zum Gemisch der N-Naphthyl-piperidine; dieses enthielt laut IR-Analyse stets 67,6% N-(2-Naphthyl)-piperidin neben 32,4% des 1-Isomeren, wobei die Abweichungen innerhalb ± 2% lagen. Die Substitutionen verlaufen also quantitativ über die bezüglich der Positionen 1 und 2 bindungssymmetrische Zwischenstufe des 1,2-Naphthins (I). Im Gegensatz zur Reaktion des 2-Fluornaphthalins mit Phenyl-lithium⁶⁾ zeigen die 2-Halo-naphthaline bei der Behandlung mit Li-amiden in homogener, ätherischer Lösung somit keine 2,3-Eliminierung⁷⁾.



In der Naphthin-Bildung mittels Phenyl-lithium geschwindigkeitsmäßig bevorzugt⁸⁾, nehmen die Fluor-naphthaline gegenüber Lithium-piperidid eine überraschende Ausnahmestellung ein, die nur mit einer Verzweigung der Reaktionswege vereinbar ist. Da jüngst auch J. F. Bennett und T. K. Brotherton⁹⁾ bei der Reaktion mit Natriumamid in sied. Piperidin die bevorzugte Bildung des konstitutionsgleichen Amins beobachteten, berichten wir über unser, viel weitergehende Schlüsse erlaubendes Versuchsmaterial.

Die Umsetzungen mit 1- und 2-Fluor-naphthalin in sied. ätherischer Lösung, die je 1-molar an Lithium-piperidid und Piperidin war, ergaben ein innerhalb der Fehlergrenze mit obigem „Arin-Verhältnis“ (32:68) übereinstimmendes Naphthyl-piperidin-Gemisch. Ließ man dagegen zur Lösung von 1-Fluor-naphthalin (0,35-molar) und 6 Äquivalenten Piperidin in sied. Äther innerhalb 8 h 1,3 Äquivalente Phenyl-lithium zutropfen, das momentan das Lithium-piperidid erzeugt, dann fiel in 94% Ausbeute ein Isomergemisch an, das 84% 1- neben 16% 2-Piperidino-naphthalin enthielt. Bei der entsprechenden „inversen“ Prozedur wurde 2-Fluornaphthalin in das Gemisch von 6% 1- und 94% 2-Piperidino-naphthalin übergeführt⁹⁾.

⁴⁾ R. Huisgen, J. Sauer u. A. Hauser, diese Ztschr. 69, 267 [1957].
⁵⁾ Diplomarbeit A. Hauser, Universität München 1957.

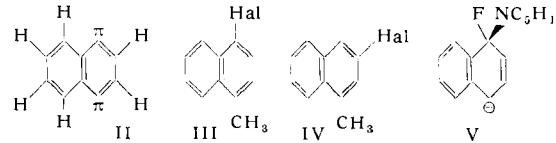
⁶⁾ R. Huisgen u. H. Rist, Naturwissenschaften 41, 358 [1954]; Liebigs Ann. Chem. 594, 137 [1955].

⁷⁾ Vgl. dagegen J. F. Bennett u. T. K. Brotherton, J. Amer. chem. Soc. 78, 155 [1956] für die heterogene Reaktion des 2-Brom-naphthalins mit Natrium-amid in sied. Piperidin.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 78, 6265 [1956].

⁹⁾ Bei der Reaktion mit NaNH₂ in flüss. Ammoniak nehmen die Fluornaphthaline auch eine Sonderstellung ein: R. S. Urner u. F. W. Bergstrom, J. Amer. chem. Soc. 67, 2108 [1945].

Die Möglichkeit eines Weges über 1,4-Naphthin (II) als Konkurrenz mit der Substitution über 1 konnte durch Versuche mit 4-Methyl-1- und 4-Methyl-2-halogen-naphthalinen (III und IV) ausgeschlossen werden. Während III, Hal = Cl, Br und IV, Hal = Cl über das 4-Methyl-naphthin-(1,2) identische Gemische von 28% 1- und 72% 2-Piperidino-4-methyl-naphthalin ergaben, trat bei III, Hal = F beim Arbeiten mit kleinerer Lithium-piperidid-Konzentration auch hier, wenn auch quantitativ schwächer ausgeprägt, die Bevorzugung der konstitutionsgleichen Base im Gemisch auf.



Die konkurrenzierende Substitution „ohne Umlagerung“ muß somit die direkte sein (V ist eine mesomere Grenzformel der Zwischenstufe); unter den nichtaktivierten Aryl-halogeniden haben wir diese Erscheinung — p-Fluor-toluol liefert p- und m-Tolyl-piperidin im „Arin-Verhältnis“ — nur bei den Fluor-naphthalinen beobachtet. Das Ausmaß, in dem beide Substitutionswege beim 1-Fluor-naphthalin beschriften werden, hängt charakteristisch vom Verhältnis Lithium-piperidid : Piperidin und in untergeordnetem Maß auch von der absoluten Konzentration am Piperidin ab, wie die Tabelle zeigt.

| Lithium-piperidid mMol/l | Piperidin mMol/l | % Substitution über Arin | % Substitution direkt |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 440 | 0 | 100 | 0 |
| 370 | 300 | 100 | 0 |
| 187 | 441 | 87 | 13 |
| 346 | 910 | 85 | 15 |
| 188 | 578 | 80 | 20 |
| 182 | 728 | 68 | 32 |
| 173 | 1330 | 36 | 64 |

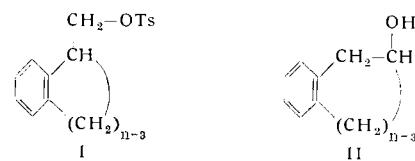
Kinetische Untersuchungen lehrten, daß sich die Arin-Bildung mittels Lithium-piperidid bei Fluor- und Chlor-Aromaten praktisch gleich schnell vollzieht. Das auf das Fluor-naphthalin beschränkte Konkurrenzphänomen läßt keinen Zweifel daran, daß die direkte Substitution des -F rascher abläuft als die der anderen -Hal. Mit diesem Nachweis wird eine bislang unverstandene Komplikation der nucleophilen aromatischen Substitution gegenstandslos. Die Reaktivitätsfolge der Halo-Aromaten J, Br > Cl > F beim Umsatz mit Anionen¹⁰⁾ wurde durch die Beteiligung des seinerzeit noch nicht bekannten Eliminierungsweges (Arin als Zwischenstufe) vortäuscht. Die bei der „aktivierten“ Substitution etwa des p-Nitro-halobenzols gefundene Folge F > Cl, Br > J gilt offensichtlich für alle direkten nucleophilen Substitutionen (Additionsmechanismus der Substitution).

Eingegangen am 23. April 1957 [Z 460]

Neue Umlagerung bei Solvolysen in der 1,2-Benzocyclenyl-(3)-methyl-Reihe

Von Prof. Dr. R. HUISGEN und Dipl.-Chem. G. SEIDL
Institut für Organische Chemie der Universität München

Die primären 1,2-Benzocyclenyl-(3)-methyl-tosylate (I) mit n = 5—7 lieferten bei der Solvolyse in Ameisensäure über das Phenonium-Ion als Zwischenstufe die ringerweiterten 1,2-Benzocyclenole-(4) (II) bzw. deren Formiate¹¹⁾. Dagegen führte die

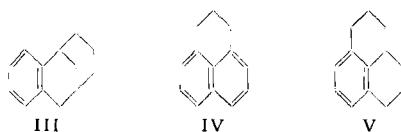


Solvolyse des durch Synthese und Abbau konstitutionell gesicherten I, n = 8 bei 65 °C in 65% Ausbeute zu einem Kohlenwasserstoff C₁₃H₁₆; dieser wies, obwohl Produkt einer Eliminierung, keine Doppelbindung auf. Die Oxidation mit Chromsäure gab ein Keton C₁₃H₁₄O; die Lichtabsorption seines dunkelroten 2,4-Dinitrophenyl-hydrazons sprach für einen Abkömmling des α-Indanons oder α-Tetralons. Nur mit letzterem war die CO-Valenzschwingung des kristallinen Ketons bei 5,95 mp vereinbar.

¹⁰⁾ Vgl. die Diskussion bei J. F. Bennett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 332 [1951].

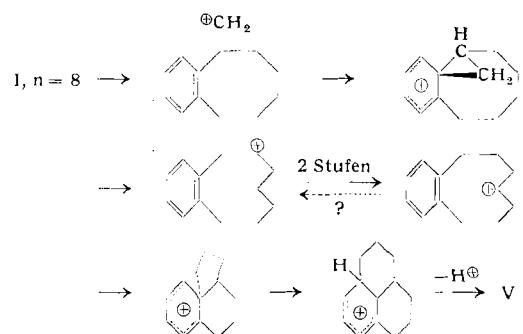
¹¹⁾ Diplomarbeit G. Seidl, Universität München 1957; R. Huisgen, diese Ztschr. 69, 341 [1957].

Der Verdacht einer transannularen Cyclisierung von I, $n=8$ zu 2,3-Benzo-bicyclo-[1.3.3]-nonen III wurde durch Synthese eines Vergleichspräparats widerlegt.



Überraschenderweise lieferte die Permanganat-Oxydation des Solvolyse-Kohlenwasserstoffs Benzol-1,2,3-tricarbonsäure. Die Dehydrierung mit Palladiumkohle gab kristallisiertes Perinaphthan IV; Fp und UV-Absorption sowie die Fp des Pikrats und Trinitrobenzolats stimmten mit authentischen Präparaten überein. Die Eigenschaften des Ketons $C_{13}H_{14}O$ sind die des Tetrahydro-perinaphthanons, so daß für den Kohlenwasserstoff nur die Formel V bleibt. Das IR-Spektrum bewies die Identität.

Wie hat man sich die Bildung des Tetrahydro-perinaphthans V bei der Formolyse von I, $n=8$ vorzustellen? Das Formelschema skizziert eine Arbeitshypothese:



Die im 9-gliedrigen Ring sehr geringe Neigung, die Koordinationszahl eines trigonalen Zentrums zu erhöhen, verhindert eine Reaktion des Carbonium-Ions mit dem nur schwach nucleophilen Lösungsmittel. Von der Konstitutionsermittlung des bei der Hydrolyse von I, $n=8$ entstehenden Carbinols versprechen wir uns die Klärung.
Eingegangen am 6. Mai 1957 [Z 464]

Partielle katalytische Hydrierung von quartären Pyridinium- und Isochinolinium-Salzen

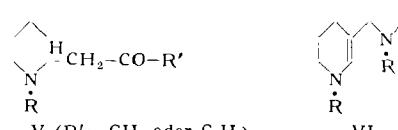
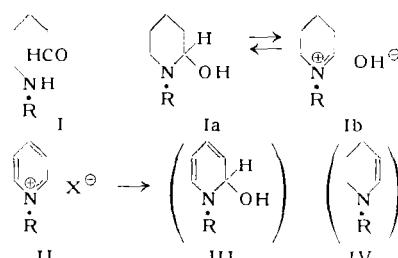
Von Prof. Dr. CLEMENS SCHÖPF,
Dipl.-Chem. G. HERBERT, Dr. R. RAUSCH und Dipl.-Chem.
G. SCHRÖDER

Institut für organische Chemie der T. H. Darmstadt

Lösungen der in der tautomeren Form Ia (bzw. Ib) reagierenden ω -Alkylamino-valeraldehyde (I) sind bisher immer durch Verseifung der entsprechenden, synthetisch nur umständlich zugänglichen Acetale¹⁾ oder durch Reduktion der N-Alkyl-piperidone²⁾ dargestellt und zu Synthesen verwendet worden. Wir haben gefunden, daß sich Lösungen, die die Verbindungen I (bzw. Ia oder b) enthalten, sehr leicht und in den meisten Fällen mit guter Ausbeute darstellen lassen, wenn man die durch Anlagerung von Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten oder Toluolsulfinsäureestern an Pyridin leicht und quantitativ erhältlichen N-Alkyl-pyridiniumsalze II in wäßriger oder alkoholischer Lösung bei Gegenwart von etwa 1 Äquivalent Alkali bei niedriger Temperatur der katalytischen Hydrierung am besten mit Raney-Nickel unterwirft und die Hydrierung nach Aufnahme der für 2 Mol Wasserstoff berechneten Menge unterbricht³⁾. In allgemeinen, insbes. beim Arbeiten in methanolischer Lösung, verlangsamt sich die Hydrierungsgeschwindigkeit an dieser Stelle merklich.

Formal stellt sich die Reaktion als eine katalytische Hydrierung der beiden Doppelbindungen der Pseudobasen III der N-Alkyl-pyridiniumsalze II dar. Die Bildung solcher, wegen ihrer Zersetzung nicht in Substanz isolierbarer Pseudobasen aus II muß man aus Analogie z. B. zum Verhalten der Salze des Cotarnins und Hydrastinins gegen Alkali und wegen der leichten Oxydierbarkeit der N-Alkyl-pyridiniumsalze mit alkalischen Oxydationsmitteln

zu N-Alkyl- α -pyridonen⁴⁾ annehmen. Daß Verbindungen der Konstitution Ia bzw. Ib in den so durch alkalische, partielle Hydrierung gewonnenen wäßrigen oder alkoholischen Lösungen vorliegen, läßt sich auf zweierlei Weise nachweisen.



V ($R' = \text{CH}_3$ oder C_6H_5)

Bei Zusatz von β -Ketosäuren wie Acet- oder Benzoyl-essigsäure entstehen unter zellmöglichen Bedingungen in Analogie zu der Umsetzung von Δ^1 -Piperidein mit diesen Säuren⁵⁾ in etwa 60 proz. Ausbeute, bezogen auf das quartäre Pyridiniumsalz die entsprechenden, in α -Stellung substituierten N-Alkyl-piperidine der Formel V^{1, 2)}, aus N-Methyl-pyridiniumsalzen also das Methyl-isopelletierin (V; $R=R'=\text{CH}_3$) bzw. das N-Methyl- α -phenacyl-piperidin (V; $R=\text{CH}_3$, $R'=\text{C}_6\text{H}_5$). Verbindungen dieses Typs sind so ausgängend vom Pyridin sehr leicht zugänglich geworden.

Beim Aufarbeiten der Hydrierungslösung durch Zusatz von mehr Alkali und Ausäthern wird z. B. aus N-Methyl-pyridiniumsalzen an Stelle der erwarteten, Ia entsprechenden Anhydrobase der Formel IV, in 70 proz. Ausbeute eine Base $C_{12}H_{22}N_2$ der Konstitution VI (K_{p13} 124 °C) erhalten. Diese schon mehrfach beschriebene⁶⁾ Verbindung bildet sich offenbar durch eine spielend leicht erfolgende und daher nicht zu vermeidend Aldol-Kondensation zwischen dem Aldehydammoniak Ia und der reaktionsfähigen Methylen-Gruppe in Ib und anschließenden Übergang in die Anhydrobase VI. Löst man die Base VI in Säuren und kondensiert diese Lösung unter zellmöglichen Bedingungen z. B. mit Acetessigsäure, so reagiert sie unter Zerfall in 2 Mol Ia bzw. Ib; aus 1 Mol der Base VI werden dementsprechend 88 % der für die Bildung von 2 Mol berechneten Menge an Methyl-isopelletierin erhalten. Über weitere auffallende Reaktionen der Base werden wir später berichten.

Für das Gelingen der Hydrierung ist es im übrigen wesentlich, daß man wegen der Zersetzungskinetik alkalischer Lösungen von II unter Kühlung auf 0–5 °C und mit einem Katalysator arbeitet (mit Raney-Nickel oder auch mit Palladiumhydroxyd auf Bariumsulfat), der einerseits so rasch hydriert, daß die Selbstzersetzung der Pseudobase III nicht in Erscheinung tritt, andererseits aber auch wieder nicht so rasch, daß die Hydrierung ohne merkliche Verlangsamung bis zur Endstufe der N-Alkyl-piperidine durchgeht.

Auch N-Alkyl-isochinoliniumsalze VII lassen sich unter diesen Bedingungen partiell hydrieren. Die auf Zusatz von Alkali entstehenden Pseudobasen müssen hier die Konstitution VIII haben, weil bei der Oxydation alkalischer Lösungen von z. B. N-Methyl-isochinoliniumsalzen das Isochinolon der Formel IX entsteht⁷⁾. Der nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in der Hydrierungslösung vorliegenden Substanz kann aber nicht die Konstitution einer Dihydro-Verbindung von VIII zukommen. Aus der Lösung wird nämlich bei der Kondensation mit Benzoylessigsäure nicht das dann zu erwartende N-Methyl-1-phenacyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin X, sondern die isomere 3-Phenacyl-Verbindung XI erhalten, deren Konstitution wir durch Reduktion zur sauerstoff-freien Verbindung und durch deren Synthese bewiesen haben.

Hieraus folgt, daß in der partiell hydrierten Lösung die Pseudobase der Formel XIIa bzw. das entsprechende quartäre Salz XIIb vorliegen muß, und weiter, daß die Hydrierung quartärer Isochinoliniumsalze in alkalischer Lösung so verlaufen muß, daß in der im Gleichgewicht vorliegenden Pseudobase VIII nicht etwa die Doppelbindung hydriert, sondern daß die Hydroxy-Gruppe durch Wasserstoff ersetzt wird unter Bildung der Anhydrobase

¹⁾ E. Anet, G. K. Hughes u. E. Ritchie, Nature [London] 164, 501 [1949]; Austral. J. Sci. Res., Ser. A 3, 336 [1950]; nach Chem. Zbl. 1952, 7344; vgl. R. Lukeš u. J. Kovář, Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 1317 [1956].

²⁾ F. Galinovsky, A. Wagner u. R. Weiser, Mh. Chem. 82, 551 [1951]; R. Lukeš u. J. Kovář, Collect. czechoslov. chem. Commun. 19, 1215, 1227 [1954].

³⁾ Das Verfahren ist Gegenstand der Patentanm. K 22551 IVC/12p vom 14. Juni 1954.

⁴⁾ H. Decker u. A. Kaufmann, J. prakt. Chem. [2] 84, 432 [1911].

⁵⁾ C. Schöpf, diese Ztschr. 61, 31 [1949]; G. Dummer, Diplomarbeit T. H. Darmstadt 1950.

⁶⁾ Vgl. F. Galinovsky, A. Wagner u. R. Weiser, Mh. Chem. 82, 553, 558 [1951] sowie Lukeš u. Kovář²⁾.

⁷⁾ H. Decker, J. prakt. Chem. [2] 47, 37 [1893]; E. Bamberger u. W. Frew, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 205 [1894].