

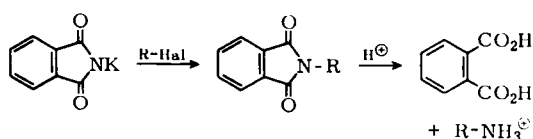
Gabriel-Synthese primärer Amine

VON M. S. GIBSON UND R. W. BRADSHAW[*]

Die Reaktion von Kaliumphthalimid mit Halogenalkanen und mit vielen anderen Alkylierungsmitteln führt zu N-Alkylphthalimiden, die durch Hydrolyse oder Hydrazinolyse in primäre Amine umgewandelt werden können. Anwendungsbereich und Grenzen dieser Reaktionen, die unter dem Namen Gabriel-Synthese bekannt sind, werden in diesem Aufsatz besprochen.

1. Einleitung

Das Prinzip der Gabriel-Synthese primärer Amine und Aminoverbindungen ist in Schema 1 dargestellt. Für den ersten Schritt wird Kaliumphthalimid bevorzugt; gelegentlich verwendet man auch Natriumphthalimid oder Phthalimid unter Zusatz von Kaliumcarbonat



oder Natriumcarbonat. Der zweite Schritt ist gewöhnlich eine Hydrolyse oder Hydrazinolyse^[1]. Die Bedeutung der Gabriel-Synthese liegt darin, daß das primäre Amin ohne Verunreinigung durch sekundäre oder tertiäre Amine erhalten wird, daß zahllose funktionelle Gruppen im Molekül R-Hal nicht stören und daß beide Schritte der Reaktion jetzt unter sehr milden Bedingungen durchgeführt werden können. Meist entsteht das primäre Amin in hohen Ausbeuten, so daß die Synthese sich u. a. für die Herstellung isotonenmarkierter Amine und Aminosäuren empfiehlt^[2].

Die Umsetzung von Jodmethan und Jodäthan mit Kaliumphthalimid bei 150 °C zu den N-Alkylphthalimiden gelang Graebe und Pictet bereits 1884^[3]. Damals war schon bekannt, daß N-Alkylphthalimide hydrolytisch in Phthalsäure und primäres Amin zerlegt werden können, aber erst Gabriel erkannte die Bedeutung dieser Reaktionsfolge und widmete ihr gemeinsam mit seinen Berliner Kollegen sein Lebenswerk^[4].

[*] Prof. Dr. M. S. Gibson
Department of Chemistry, Brock University
St. Catharines, Ontario (Canada)
Dr. R. W. Bradshaw
Department of Chemistry,
John Dalton College of Technology
Manchester 1 (England)

[1] G. Spielberger in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart 1957, Bd. 11/1, S. 79.

[2] A. Murray u. D. L. Williams: Organic Syntheses with Isotopes. Teil 1, Kap. 2 und 4; Teil 2, Kap. 17, Interscience, New York 1958.

[3] C. Graebe u. A. Pictet, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 1173 (1884); Liebigs Ann. Chem. 247, 302 (1888).

[4] S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2224 (1887).

Langsam mehrten sich die Beispiele für die Herstellung primärer Alkylamine und Aralkylamine aus Alkylbromiden (einschließlich Allylbromiden)^[5] bzw. Aralkylchloriden und -bromiden^[4,6]. Als Beispiele für polyfunktionelle Verbindungen, die mit Kaliumphthalimid umgesetzt wurden, seien Chlormethyl-nitro- und Chlormethyl-cyanbenzol genannt^[4,7]. Zur Herabsetzung der Reaktionstemperatur wurde gelegentlich Natriumchlorid^[8] oder (in einem Fall) Benzylcyanid^[9] zugesetzt; der Gebrauch von Lösungsmitteln setzte sich erst nach Jahren durch.

Bei den damals üblichen Hydrolysebedingungen wurden N-(Cyanbenzyl)phthalimide in Aminosäuren übergeführt^[10]. Die Umsetzungen von Monochloracetone, Äthylchloracetat und 1,2-Dichlor-2-propanol^[11], 1-Brom-2-phenoxyäthan^[12] und 4-Brombutannitril^[13] führten zu den erwarteten Aminoverbindungen; Ester- und Nitrilgruppen wurden ebenfalls hydrolysiert.

Bei den 1,2-Dihalogenäthanen und 1,3-Dihalogenpropanen reagieren je nach den Bedingungen ein oder beide Halogenatome. Im letztgenannten Fall liefert die Gabriel-Synthese Äthylen- bzw. Trimethylen-diamin^[4,14]. Wird nur ein Halogenatom ersetzt, kann das N-(Halogenalkyl)phthalimid unmittelbar zu Halogenalkylammoniumsalzen hydrolysiert oder aber vorher mit Nucleophilen umgesetzt werden. So ergab die Reaktion von N-(2-Bromäthyl)phthalimid mit Anilin^[15], Kaliumhydrogensulfid^[16] und Natriumbenzolsulfonat^[17] N-(Monoanilinoäthyl)- und N-(Dianilino-

[5] a) A. Neumann, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 994 (1890); b) S. Gabriel, ibid. 24, 3104 (1891).

[6] H. Strassmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 576 (1888).

[7] a) S. Gabriel u. H. Hendess, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2869 (1887); b) H. K. Günther, ibid. 23, 1058 (1890).

[8] C. Wolf, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 3030 (1892); G. Banse, ibid. 27, 2161 (1894).

[9] a) S. Gabriel u. R. Jansen, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 3091 (1891); b) J. v. Braun, ibid. 37, 3583 (1904).

[10] S. Gabriel u. W. Landsberger, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2732 (1898); F. Ehrlich, ibid. 34, 3366 (1901).

[11] G. Goedeckemeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 2684 (1888).

[12] C. Schmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 3249 (1889).

[13] a) S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 3335 (1889); b) 23, 1767 (1890).

[14] S. Gabriel u. J. Weiner, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 2669 (1888).

[15] S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 2223 (1889).

[16] S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 1110 (1891).

[17] S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 3628 (1911).

äthyl)phthalimid, *N*-(Mercaptoäthyl)phthalimid und *N,N'*-Thiodiäthylendiphthalimid bzw. Phenylsulfonylphthalimid. Alle diese Verbindungen konnten zu den entsprechenden Aminen hydrolysiert werden. Auch Natrium-Derivate von Diäthylmalonat und seinen monoalkylierten Abkömmlingen lassen sich in Aminosäuren überführen [18].

Die Stabilität der Phthalimidgruppierung gestattet auch die Umwandlung der eingeführten funktionellen Gruppen. Beispielsweise kann 3-Phthalimidopropionylchlorid zur Acylierung von Benzol nach Friedel-Crafts dienen [19], Ester der ω -Phthalimidoalkylmalonsäure lassen sich α -bromieren und in α,ω -Diaminosäuren umwandeln [20], und *N*-(ω -Hydroxyalkyl)- sowie *N*-(ω -Mercaptoalkyl)phthalimide können zu Carbonsäuren bzw. Sulfonsäuren oxidiert werden [16, 21]. Die Nützlichkeit der Gabriel-Synthese war somit erwiesen, doch waren ihr durch die damals üblichen Reaktionsbedingungen enge Grenzen gezogen. Zur Alkylierung (erster Schritt) erhitzte man die Reaktanden meistens auf 120–240 °C, und zwar bis zu mehreren Stunden, obwohl man dies als unerwünscht oder sogar gefährlich ansah [22]. *Becks* Beobachtung, daß 1-Chlormethyl-2-nitrobenzol in siedendem Äthanol [23] ausreichend schnell mit Kaliumphthalimid reagiert, ist offensichtlich von anderen Forschern übersehen worden.

Die scharfen Bedingungen bei der sauren Hydrolyse (zweiter Schritt), die früher üblich waren, verhinderten ebenfalls eine Übertragung der Synthese auf Verbindungen mit säureempfindlichen Gruppen, obwohl die vorhergehende alkalische Hydrolyse zur *N*-substituierten Phthalaminsäure, der eine weniger scharfe saure Hydrolyse zu Phthalsäure und dem Amin folgte, einige Variationen zuließ. Auch hier wurde eine wichtige Beobachtung übersehen oder zu wenig gewürdigt: *Radenhausen* [24] fand 1895, daß Hydrazin die Phthaloylgruppe aus Äthyl-phthalimidoacetat unter recht milden Bedingungen als Phthalhydrazid abspaltet. Erst nach rund 30 Jahren wurde die Hydrazinolyse in die Gabriel-Synthese eingeführt [25].

2. Erster Schritt: Bildung des *N*-substituierten Phthalimids

2.1. Verdrängung des Halogens

2.1.1. Halogenalkane

Als Alkylierungsmittel werden meistens Halogenalkane verwendet. Die Gabriel-Synthese gelingt zwar auch in Anwesenheit zahlreicher funktioneller Gruppen (siehe

Abschnitt 1.), doch müssen sie manchmal geschützt werden; z. B. verwendet man stets Ester halogener Fettsäuren und nicht die freien Säuren, und es scheint auch nötig zu sein, phenolische Hydroxygruppen zu maskieren [26].

Die vorherrschende Ansicht, daß die Alkylierung eine S_N2 -Reaktion ist – wobei das ambidente Phthalimid-Anion am Stickstoff reagiert – beruht weitgehend auf Vergleichen mit anderen nucleophilen Reaktionen der Halogenalkane [27]. Meistens erhält man die bei einer S_N2 -Reaktion erwarteten Produkte, doch muß die Reaktion in einigen Fällen anders ablaufen.

Es gibt Anzeichen, daß primäre Chloralkane bei der Gabriel-Synthese weniger reaktiv als die entsprechenden Brom- und Jodverbindungen sind (Beispiele siehe [28–33]). Da die Reaktionsbedingungen jedoch sehr unterschiedlich waren, muß der Vergleich mit Vorsicht betrachtet werden. Die aufgestellte Reaktivitätsreihe gewinnt aber an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, daß in vielen Fällen Brom- und Jodalkane den Chloralkanen vorgezogen wurden [34], daß Fluoralkane nicht reagieren (aus 1-Brom-2-fluoräthan kann man *N*-(2-Fluoräthyl)phthalimid darstellen [35]) und daß gelegentlich Jodidionen zugesetzt wurden [36] (andere Zusätze siehe [30a, 37–39]).

Die Reaktionen von 1-Chlor-, 1-Brom und 1-Jodpropan mit Kaliumphthalimid in trockenem Dimethylformamid verlaufen bei 25 °C nach der ersten Ordnung (bezogen auf Halogenalkan und Kaliumphthalimid). Die Reaktionsgeschwindigkeit, die in der Reihe $RCl < RBr < RJ$ zunimmt, wird bei den beiden ersten Reaktionen durch Zusatz von Jodidionen nicht erhöht [36c].

Primäre Halogenalkane ohne weitere funktionelle Gruppen setzen sich recht gut mit Kaliumphthalimid um, abgesehen von sterisch gehinderten Halogenverbindungen vom Neopentyltyp. Beispielsweise reagieren die beiden Bromatome von (1) mit stark unterschiedlicher Geschwindigkeit; außerdem wurde eine HBr-

[25] *H. R. Ing* u. *R. F. H. Manske*, J. chem. Soc. (London) 1926, 2348.

[26] a) *F. Tutin*, *F. W. Caton* u. *A. C. O. Hann*, J. chem. Soc. (London) 95, 2113 (1909); b) *F. Tutin*, ibid. 97, 2495 (1910).

[27] *J. D. Roberts* u. *M. C. Caserio*: Basic Principles of Organic Chemistry. Benjamin, New York 1964, S. 554.

[28] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 566 (1888).

[29] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3411 (1905).

[30] a) *L. H. Cretcher*, *J. A. Koch* u. *W. H. Pittenger*, J. Amer. chem. Soc. 47, 1173 (1925); b) *A. W. Baldwin* u. *R. Robinson*, J. chem. Soc. (London) 1934, 1264.

[31] a) *O. Seitz*, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 2624 (1891); b) *A. V. Belotsvetov* u. *V. A. Izmail'skii*, Ž. obšč. Chim. 14, 216 (1944).

[32] *H. R. V. Arnstein*, *G. D. Hunter*, *H. M. Muir* u. *A. Neuberger*, J. chem. Soc. (London) 1952, 1329.

[33] *W. C. Austin*, *M. D. Potter* u. *E. P. Taylor*, J. chem. Soc. (London) 1958, 1489.

[34] *D. B. Capps* u. *C. S. Hamilton*, J. Amer. chem. Soc. 75, 697 (1953).

[35] *A. F. Childs*, *L. J. Goldsworthy*, *G. F. Harding*, *F. E. King*, *A. W. Nineham*, *W. L. Norris*, *S. G. P. Plant*, *B. Selton* u. *A. L. L. Tompsett*, J. chem. Soc. (London) 1948, 2174.

[36] a) *J. D. Roberts* u. *R. H. Mazur*, J. Amer. chem. Soc. 73, 2509 (1951); b) *R. J. Collins*, *B. Ellis*, *S. B. Hansen*, *H. S. McKenzie*, *R. J. Moulam*, *V. Petrow*, *O. Stephenson* u. *B. Sturgeon*, J. Pharmacy Pharmacol. 4, 693 (1952); c) *R. W. Bradshaw*, unveröffentlicht.

[37] *F. P. Dwyer*, *N. S. Gill*, *E. C. Gyrfas* u. *F. Lions*, J. Amer. chem. Soc. 75, 1526 (1953).

[38] *G. R. Clemon*, *R. Raper* u. *C. R. S. Tenniswood*, J. chem. Soc. (London) 1931, 429.

[39] *R. Schoenheimer* u. *S. Ratner*, J. biol. Chemistry 127, 301 (1939).

[18] *W. Aschan*, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3692 (1890); 24, 2443 (1891).

[19] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 242 (1908).

[20] *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 454, 2900 (1901).

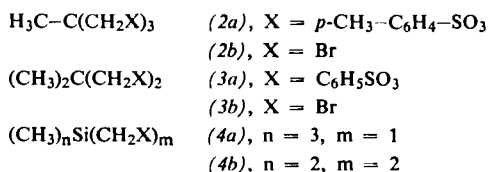
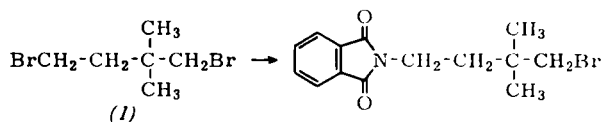
[21] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 630 (1905).

[22] *S. Reich* u. *A. Oganessian*, Bull. Soc. chim. France (4) 21, 107 (1917).

[23] *C. Beck*, J. prakt. Chem. (2) 47, 397 (1893).

[24] *R. Radenhausen*, J. prakt. Chem. (2) 52, 433 (1895).

Eliminierung zu nicht identifizierten Nebenprodukten beobachtet^[40]. Die Verbindungen (2a), (2b)^[41], (3a) und (3b)^[42] konnten bei hohen Temperaturen umgesetzt werden. Bei den analogen Siliciumverbindungen (4a) und (4b) gelang die Reaktion mit Phthalimid und Kaliumcarbonat^[43a] oder Kaliumphthalimid in Dimethylformamid^[43b].



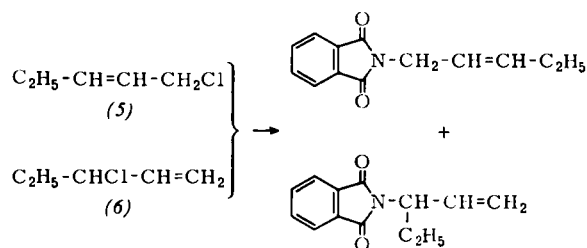
Auch einige sekundäre Halogenalkane konnten substituiert werden, wenn auch unter größeren Schwierigkeiten und unter Bildung von Nebenprodukten durch Eliminierung. 2-Brompropan^[5b] und -butan^[44] lieferten das substituierte Phthalimid und offensichtlich Olefine; aus Bromcyclohexan soll Cyclohexen entstehen^[25]. Brom-diphenylmethan gibt je nach den Bedingungen das substituierte Phthalimid oder überwiegend Tetraphenyläthylen^[45].

Systeme mit mehreren Halogenatomen werden vorzugsweise an dem Kohlenstoffatom angegriffen, das am leichtesten eine S_N2-Reaktion eingeht. Bei einer verbesserten Synthese des gegen Malaria verwendeten Primachins wird 1,4-Dibrompentan mit Kaliumphthalimid in Aceton zu 67% des gewünschten N-(4-Brompentyl)phthalimids umgesetzt^[46]. Aus 1,2,3-Tribrompropan erhält man N-(2-Bromallyl)phthalimid^[47]. Eine Eliminierung wird auch bei der Bildung von Isopentenylphthalimid aus 1,3-Dichlor-3-methylbutan^[48] und bei der Reaktion von 1,4-Dibrompentan in Äthanol, die unter Polymerisation verläuft^[46], beobachtet.

Inzwischen sind sehr viele Beispiele für die Umsetzung von Halogenketonen^[49], -estern^[49] und -nitrilen^[50] bekannt geworden; man erhält dabei Aminoketone, Aminosäuren oder ihre Derivate. Besonders interes-

sant ist die Reaktion von Diäthylbrommalonat, die zu Diäthyl-phthalimidomalonat führt, der Ausgangssubstanz für die Aminosäuresynthese nach Sørensen^[51]. In Äthanol, nicht dagegen in Benzol oder ohne Lösungsmittel, wird bei der Reaktion von 2-Brom-1,3-diphenyl-1,3-propandion mit Kaliumphthalimid eine Benzoylgruppe abgespalten^[52]. Aus Substanzen wie 2-Chlorpropionitril bilden sich beim Erhitzen mit Kaliumphthalimid Acrylnitril und daneben eine kleine Menge substituiertes Phthalimid^[53]; Acrylnitril kann sich an Kaliumphthalimid anlagern^[54].

Allylhalogenide reagieren recht gut mit Kaliumphthalimid zu substituierten Phthalimiden^[36a, 55]; beispielsweise konnten N-(cis-2-Butenyl)- und N-(trans-2-Butenyl)phthalimid auf diese Weise erhalten werden^[56]. Propargylhalogenide geben bei der Gabriel-Synthese ausgezeichnete Ausbeuten^[58]. Bei der Umsetzung der isomeren Allylchloride (5) und (6) bei 190–200°C erhielten Meisenheimer und Link^[57] jeweils praktisch gleiche Mischungen von Produkten: es entstand hauptsächlich das (primäre) N-(2-Penten-1-yl)phthalimid, wenn auch (6) eine niedrigere Gesamtausbeute als (5) ergab. Weitere Untersuchungen über die Möglichkeiten einer Isomerisierung wären wünschenswert.



Gabriel benutzte zwar gelegentlich Lösungsmittel^[9a, 59], zog aber offenbar das Arbeiten ohne Lösungsmittel vor (Beispiele für die Anwendung von

[40] R. F. Brown u. N. M. van Gulick, J. Amer. chem. Soc. 77, 1089 (1955).

[41] H. Stetter u. W. Böckmann, Chem. Ber. 84, 834 (1951).

[42] G. S. Skinner u. P. R. Wurz, J. Amer. chem. Soc. 73, 3814 (1951).

[43] a) L. H. Sommer u. J. Rockett, J. Amer. chem. Soc. 73, 5130 (1951); b) J. Goubeau u. H. D. Fromm, Z. anorg. allg. Chem. 317, 41 (1962).

[44] O. Mumm u. H. Richter, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 843 (1940).

[45] a) C. K. Ingold u. C. L. Wilson, J. chem. Soc. (London) 1933, 1493; b) A. McKenzie u. F. Barrow, ibid. 103, 1331 (1913).

[46] R. C. Elderfield, H. E. Mertel, R. T. Mitch, I. M. Wenpen u. E. Werble, J. Amer. chem. Soc. 77, 4816 (1955).

[47] J. A. Laimberton, Austral. J. Chem. 8, 289 (1955).

[48] A. Gomory u. L. Jezo, Chem. Zvesti 7, 41 (1953); Chem. Abstr. 49, 6185 (1955).

[49] J. C. Sheehan u. W. A. Bolhofer, J. Amer. chem. Soc. 72, 2786 (1950).

[50] a) A. Sonn u. S. Falkenheim, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2975 (1922); b) J. Jenni, H. Kühne u. B. Prijs, Helv. chim. Acta 45, 1163 (1962).

[51] a) S. P. L. Sørensen, Z. physiol. Chem. 44, 448 (1905); b) G. Barger u. T. E. Weichselbaum, Biochem. J. 25, 997 (1931); c) R. M. Fink, T. Enns, C. P. Kimball, H. E. Silberstein, W. F. Bale, S. C. Madden u. G. H. Whipple, J. exp. Medicine 80, 455 (1944).

[52] a) J. Pascual u. L. Rey, An. Soc. españ. Física Quím. 28, 632 (1930); Chem. Abstr. 25, 3645 (1931); b) siehe H. v. Euler, H. Hasselquist u. O. Ceder, Liebigs Ann. Chem. 581, 198 (1953).

[53] J. F. Olin u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 53, 1475 (1931).

[54] A. Galat, J. Amer. chem. Soc. 67, 1414 (1945).

[55] a) E. Bergmann, J. chem. Soc. (London) 1935, 1361; b) W. J. Gensler u. J. C. Rockett, J. Amer. chem. Soc. 77, 3262 (1955); c) W. Langenbeck, W. Woltersdorf u. H. Blachnitzky, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 671 (1939); d) O. Wichterle u. M. Hudlický, Collect. czechoslov. chem. Commun. 12, 101 (1947); e) A. Terada, J. chem. Soc. Japan, pure. Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 81, 1773 (1960).

[56] a) A. Kjaer u. K. Rubinstein, Acta chem. scand. 8, 1335 (1954); b) A. Kjaer, K. Rubinstein u. K. A. Jensen, ibid. 7, 518 (1953).

[57] J. Meisenheimer u. J. Link, Liebigs Ann. Chem. 479, 211 (1930).

[58] a) M. M. Fraser u. R. A. Raphael, J. chem. Soc. (London) 1952, 226; b) M. G. Ettlinger u. J. E. Hodgkins, J. Amer. chem. Soc. 77, 1831 (1955); c) Niederl. Pat. 6600916 (1966).

[59] a) S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3805 (1902); b) S. Gabriel, ibid. 41, 1127 (1908); c) S. Gabriel u. W. Gerhard, ibid. 54, 1067 (1921).

Lösungsmitteln in der älteren Literatur siehe [9, 23, 25, 45b, 52a, 55c, 59–72]). Dimethylformamid wird jetzt häufig als Lösungsmittel für den ersten Reaktionsschritt verwendet [49], weil Kaliumphthalimid darin löslich ist und für die Verdrängung des Halogens verhältnismäßig milde Bedingungen genügen. Auch die Ausbeuten werden gesteigert [73, 74], in feuchtem Dimethylformamid jedoch gelegentlich herabgesetzt [75]. Ebenfalls verwendet werden z. B. Benzin [76], Paraffinöl [42], Acetamid [77], Chlorbenzol [78], Acetonitril [79], Amylalkohol [80], Diglykol [81], Äthylenglykol [36b] und Dimethylsulfoxid [82]. Trotzdem mag das Arbeiten ohne Lösungsmittel vorzuziehen sein, wenn die Ausbeute entscheidend ist, wie bei der Synthese von $13\text{CH}_3\text{NH}_2$ [83].

In Hexamethylphosphorsäuretriamid [84] verläuft der erste Schritt der Gabriel-Synthese etwa unter den gleichen Bedingungen wie in Dimethylformamid. Man

hat allerdings den Vorteil, daß Natriumphthalimid in situ erzeugt werden kann und daß einige Reaktionen bereits bei Zimmertemperatur in annehmbaren Ausbeuten ablaufen.

Die Diskussion in Abschnitt 2.1.4. zeigt, daß die erste Stufe der Gabriel-Synthese nicht immer als direkte Substitution eines Halogenatoms durch das Phthalimid-Anion verläuft. Der vorgeschlagene $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus hat in der Tat stereochemische Konsequenzen. Bei einem der wenigen Beispiele der Substitution an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom – der Umsetzung von (–)-Äthyl-2-brompropionat mit Kaliumphthalimid (125 °C, 5 Std.) – erhielt *Emil Fischer* [85] ein zu etwa 42% racemisiertes substituiertes Phthalimid. Neue Untersuchungen mit optisch stabilem Material unter den heute möglichen Bedingungen wären von Interesse.

2.1.2. Halogenaromaten und Vinylhalogenide

In der Anfangszeit der Gabriel-Synthese zeigte sich, daß Pikrylchlorid bei 70 °C schnell mit Kaliumphthalimid zu *N*-Pikrylphthalimid reagiert, 2-Chlorchinolin sich dagegen noch nicht einmal bei 230 °C umsetzt [12]. Später wurde gefolgert, daß Pikrylchlorid sich als einziger Halogenaromat für die Gabriel-Synthese eignet [86], was aber nicht zutrifft.

1-Chloranthrachinon setzt sich mit Phthalimid und Natriumacetat in Gegenwart von Kupfer bei etwa 200 °C um; die Hydrolyse mit Schwefelsäure liefert 1-Aminoanthrachinon. Ähnlich reagieren 1,5-Dichloranthrachinon und andere Anthrachinonderivate [87]. 2-Bromfluoren, 1- und 2-Chlor- sowie 9-Bromanthracen können unter ähnlichen Bedingungen mit Kaliumphthalimid in Nitrobenzol umgesetzt werden [62].

Mehrere Halogenaromaten, in denen die Delokalisierung der negativen Ladung während des Angriffs des Phthalimid-Anions durch Substituenten wie NO_2 oder CN erleichtert ist, reagieren ebenfalls. Beispiele sind 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol [88], 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (weniger schnelle Reaktion) [88], 1-Chlor-2-nitrobenzol [89] (1-Chlor-4-methoxy-2-nitrobenzol soll unter den gleichen Bedingungen nicht reagieren [89]), 1,3,5-Trichlor- und 1,3,5-Trifluor-2,4,6-tricyanbenzol [79].

Aus Cyanurchlorid erhält man mit einem Äquivalent Kaliumphthalimid in Aceton *N*-(4,6-Dichlortriazin-2-yl)phthalimid [90]. Acetylaceton kondensiert sich mit *N*-Aminophthalimid zu *N*-(2-Methylpyrrol-1-yl)-phthalimid [91].

Beispiele für ungesättigte Halogenverbindungen, die mit Kaliumphthalimid reagieren, sind ω -Bromstyrol (unter Kupferkatalyse) [92] und Tetrafluorbenzochi-

- [60] H. Stephen u. C. Weizmann, J. chem. Soc. (London) 105, 1046 (1914).
 [61] E. Späth u. W. Spitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2273 (1925); K. H. Slotta u. R. Tschesche, ibid. 62, 1398 (1929).
 [62] J. Loevenich, W. Becker u. T. Schröder, J. prakt. Chem. (2) 127, 248 (1930).
 [63] N. L. Drake u. J. A. Garman, J. Amer. chem. Soc. 71, 2425 (1949).
 [64] H. Rupe u. F. Fehlmann, Helv. chim. Acta 9, 80 (1926).
 [65] O. Widman u. E. Wahlberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2065 (1911).
 [66] N. Putochin, Trans. Inst. pure chem. Reagents, Sci. Tech. Dept. USSR 300, 119 (1929); Chem. Abstr. 24, 3756 (1930).
 [67] Brit. Pat. 600851 (1948), E. Lilly and Co.
 [68] J. H. Helberger, G. Manecke u. R. Heyden, Liebigs Ann. Chem. 565, 22 (1949).
 [69] B. R. Baker u. M. V. Querry, J. org. Chemistry 15, 413 (1950).
 [70] W. Huber, R. O. Clinton, W. Boehme u. M. Jackman, J. Amer. chem. Soc. 67, 1618 (1945).
 [71] A. Burger u. G. E. Ulliot, J. org. Chemistry 12, 342 (1947).
 [72] G. E. Hall u. F. M. Umbertini, J. org. Chemistry 15, 715 (1950).
 [73] a) L. S. Hafner u. R. Evans, J. Amer. chem. Soc. 79, 3783 (1957); b) L. Birkofer u. K. Hempel, Chem. Ber. 93, 2282 (1960); c) G. A. Alles, B. B. Wisegarver, N. B. Chapman u. A. J. Tompsett, J. org. Chemistry 22, 221 (1957); d) M. Sletzing, W. A. Gaines u. W. V. Ruyle, Chem. and Ind. 1957, 1215; e) A. N. Nesmejanow, K. N. Anisimow u. Z. P. Valvera, Doklady Akad. Nauk SSSR 162, 112 (1965).
 [74] H. K. Müller u. G. Rieck, J. prakt. Chem. (4) 9, 30 (1959).
 [75] J. H. Billman u. R. V. Cash, Proc. Indiana Acad. Sci. 62, 158 (1953); A. N. Nesmejanow, K. G. Perivalova, L. S. Shiloutseva u. U. D. Tyurin, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk. 1962, 1997.
 [76] O. Riobé u. H. Cottin, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 240, 1783 (1955).
 [77] W. Siedel u. H. Nahm, DBP 928 711 (1955); Chem. Abstr. 52, 5471 (1958).
 [78] H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartouw, J. appl. Chem. 3, 266 (1953).
 [79] K. Wallenfels, F. Witzler u. K. Friedrich, Tetrahedron 23, 1845 (1967).
 [80] M. Ohara u. T. Hattori, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 71, 575 (1951); Chem. Abstr. 46, 4548 (1952).
 [81] A. Weissberger, D. B. Glass u. P. W. Vittum, US-Pat. 2552 240 (1951); Chem. Abstr. 45, 7900 (1951).
 [82] F. Sparatore u. F. Pagani, Farmaco (Pavia), Ediz. sci. 20, 248 (1965); Chem. Abstr. 63, 8344 (1965).
 [83] J. D. Cox u. R. J. Warne, J. chem. Soc. (London) 1951, 1896.
 [84] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1866.

[85] E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 489 (1907).

[86] H. Krauch u. W. Kunz: Organic Name Reactions. Wiley, New York 1964, S. 182.

[87] H. A. E. Drescher u. J. Thomas, US-Pat. 1528 470 (1925).

[88] A. L. Beckwith u. J. Miller, Austral. J. sci. Res., Ser. A 5, 786 (1952).

[89] R. C. Elderfield, L. L. Smith u. E. Werble, J. Amer. chem. Soc. 75, 1245 (1953).

[90] W. F. Beech, J. chem. Soc. (London) C 1967, 466.

[91] R. Epton, Chem. and Ind. 1965, 425.

[92] K. W. Rosenmund, M. Nothnagel u. H. Riesenfeldt, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 392 (1927).

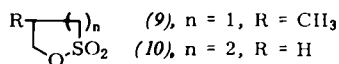
non^[93], Nesmejanow et al. erhielten aus Kupferphthalimid und Brom- oder Chlorferrocen die *N*-Ferrocenylphthalimide in brauchbaren Ausbeuten^[94].

Kürzlich wurde über die Phthalimidierung unsubstituierter aromatischer Verbindungen berichtet. So reagiert z.B. *N*-Chlorsulfonylphthalimid mit Biphenyl, wenn auch in niedriger Ausbeute^[95]. Ohne Katalysator bildet sich hauptsächlich *N*-(4-Biphenyl)phthalimid, in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid erhält man aber etwa gleiche Anteile der drei isomeren Monophthalimid-Derivate. Dies deutet auf eine radikalische Reaktion, eine Ansicht, die durch die Isolierung unsubstituierter Phthalimids aus der Reaktionsmischung gestützt wird. Da nur eine Spur *N*-(4-Biphenyl)phthalimid aus Biphenyl und *N*-Chlorphthalimid entsteht, scheidet dieses als Zwischenprodukt wohl aus. – Die Reaktion wurde auf Halogenbenzole ausgedehnt; Kupfer(I)-chlorid oder -naphthenat diente dabei als Katalysator.

2.1.3. Andere austauschfähige Gruppen

Sakellarios^[97] führte die Alkyltosylate 1946 als Alternative zu den Halogenalkanen in die Gabriel-Synthese ein, nachdem die Umsetzung der Alkyltosylate mit dem Phthalimid-Anion bereits 1928 beobachtet worden war^[96]. Die Tosylate sind weniger flüchtig, thermisch stabiler und können besser gereinigt werden als Halogenalkane. Wenn man bedenkt, daß die Verwendung von Sulfonaten statt Bromiden oft Verbesserungen der Ausbeute bringt^[41,42], ist es recht überraschend, daß diese Modifikation so wenig angewendet wird. Auch ist die Sulfonatgruppe zum mindesten reaktiver als das Chloratom, wie man aus der Reaktion von Kaliumphthalimid mit 2-Chloräthyltosylat schließen darf, bei der *N*-(2-Chloräthyl)phthalimid in ausgezeichneter Ausbeute entsteht^[97].

Andere typische Beispiele sind die Tosylate (7)^[98] und (8)^[82], die Sultone (9)^[68] und (10)^[99] sowie die Neopentanderivate (2a) und (3a)^[41,42]. Eine Eliminierung wurde bei 2-Cyanäthyltosylat beobachtet, das in Analogie zu 2-Chlorpropionitril^[53] als Hauptprodukt Arylnitril^[97] liefert. Auch die Reaktion von *N*-(2-Tosyloxyäthylsulfonyl-*p*-phenyl)-acetamid mit Kaliumphthalimid, die wie eine Verdrängungs-

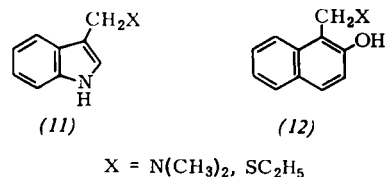


- [93] K. Wallenfels u. W. Draber, Tetrahedron Letters 13, 24 (1959).
[94] A. N. Nesmejanow, V. A. Ssasonowa u. V. N. Drosd, Chem. Ber. 93, 2717 (1960).
[95] R. A. Lidgett, E. R. Lynch u. E. B. McCall, J. chem. Soc. (London) 1965, 3754.
[96] G. R. Clemo u. E. Walton, J. chem. Soc. (London) 1928, 723.
[97] E. J. Sakellarios, Helv. chim. Acta 29, 1675 (1946).
[98] D. A. Shirley u. J. R. Zeitz, J. org. Chemistry 18, 1591 (1953).
[99] J. H. Helberger, G. Manecke u. R. Heyden, DBP 901054 (1954).

reaktion aussieht, könnte als Eliminierungs-Additions-Reaktion verlaufen^[69].

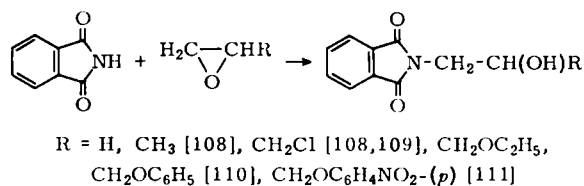
Auch andere Ester sind gelegentlich verwendet worden; beispielsweise wurde Kaliumphthalimid mit Äthylcarbonat zu *N*-(2-Hydroxyäthyl)phthalimid^[100] und mit γ -Lactonen^[101,102], z.B. γ -Butyrolacton, zu 3-Phthalimidobuttersäure^[101] umgesetzt. Trimethylphosphat lieferte mit Kalium-4-nitrophthalimid *N*-Methyl-4-nitrophthalimid^[103], während sich aus Benzylnitrat und Kaliumphthalimid in Dimethylformamid *N*-Benzylphthalimid bildete^[36c].

Es sind auch Mannichverbindungen und ihre Salze mit dem Phthalimid-Anion umgesetzt worden. Beispielsweise ergaben Phthalimidomethyltrimethylammoniumjodid und Kaliumphthalimid *N,N'*-Methyldiphtalimid^[104]. Durch basenkatalysierte Reaktion von Phthalimid mit (11) und (12) bildeten sich die entsprechenden Phthalimid-Derivate^[104,105].



Obwohl *o*-Amino- β -(dimethylamino)propionophenon und β -(Dimethylamino)propionophenon^[106] formal unter Verdrängung mit dem Phthalimid-Anion reagieren^[107], bleibt die Wahrscheinlichkeit einer Eliminierungs-Additions-Reaktion bestehen.

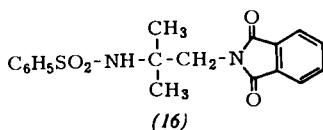
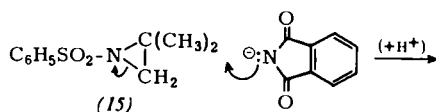
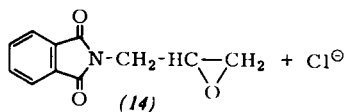
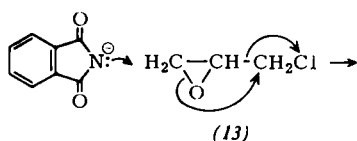
1917 zeigten Gabriel und Ohle, daß Epoxide Phthalimid selbst alkylieren können^[108]. Die meisten Epoxide liefern ein *N*-(2-Hydroxylalkyl)phthalimid (siehe Schema 2). Offenbar muß man eine geringe Menge Kaliumphthalimid zum Start der Reaktion zusetzen;



Schema 2.

auch Pyridin eignet sich dafür^[111,112]. Mit Kaliumphthalimid als Reaktionspartner können Folgereaktionen eintreten; so erhält man aus (13) das Epoxid

- [100] K. Yanagi u. S. Akiyoshi, J. org. Chemistry 24, 1122 (1959).
[101] M. Zaoral, Chem. Listy 52, 2338 (1958).
[102] J. Bornstein, S. F. Bedell, P. E. Drummond u. C. L. Kosloski, J. Amer. chem. Soc. 78, 83 (1956).
[103] J. H. Billman u. R. V. Cash, Proc. Indiana Acad. Sci. 63, 108 (1954).
[104] R. O. Atkinson, J. chem. Soc. (London) 1954, 1329.
[105] F. Poppeldorf u. S. J. Holt, J. chem. Soc. (London) 1954, 4094.
[106] A. Butenandt u. U. Renner, Z. Naturforsch. 8b, 454 (1953).
[107] A. Butenandt, U. Renner, H. Henecka u. H. Timmler, DBP 933339 (1955).
[108] S. Gabriel u. H. Ohle, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 819 (1917).
[109] E. Cherbuliez, B. Baehler, A. Yazgi u. J. Rabinowitz, Helv. chim. Acta 43, 1158 (1960).
[110] W. R. Boon u. T. Leigh, J. chem. Soc. (London) 1951, 1497.
[111] V. Petrow u. O. Stephenson, J. Pharmacy Pharmacol. 5, 359 (1953).
[112] H. Ohle u. E. Euler, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1022 (1936).

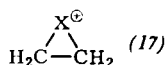


(14) [113], das in einer Nebenreaktion in *N,N'*-(2-Hydroxytrimethylen)diphthalimid übergehen kann [11, 109].

Das Aziridin-Derivat (15) bildet mit Phthalimid und einer katalytischen Menge Kaliumphthalimid das Sulfonamid (16). (Zur Verwendung von Alkylammoniumsalzen als Alkylierungsmittel siehe Abschnitt 2.1.4. [115].)

2.1.4. Nachbargruppenbeteiligung

Bis jetzt sind erst wenige Beispiele einer Nachbargruppenbeteiligung bei der Gabriel-Synthese näher untersucht worden. Von vielen Reaktionen, bei denen nach dem heutigen Wissensstand eine derartige Beteiligung zu erwarten ist [116], wurde nur berichtet, daß sie schnell ablaufen, oder es liegen überhaupt keine derartigen Angaben vor. Zum Beispiel könnte man erwarten, daß Verbindungen des Typs $X-CH_2-CH_2-Hal$ [mit $X =$ (substituiertem) Stickstoff [117], Schwefel [118] oder vielleicht Sauerstoff [29]] schnell mit dem Phthalimid-Anion reagieren, was bei *N*-(2-Bromäthyl)-*N*-methylanilin [119] und Bis(2-chloräthyl)amin [120] auch der Fall ist. Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit läßt durchaus auf Zwischenprodukte (17) schließen. Auch



[113] a) *M. Weizmann* u. *S. Malkowa*, Bull. Soc. chim. France (4) 47, 356 (1930); b) *E. O. Titus*, *L. C. Craig*, *C. Golumbic*, *H. R. Mighton*, *I. M. Wempen* u. *R. C. Elderfield*, J. org. Chemistry 13, 39 (1948).

[114] *V. I. Markow* u. *S. I. Burmistrov*, Ž. obšč. Chim. 35, 158 (1965).

[115] *M. S. Kharasch* u. *C. F. Fuchs*, J. org. Chemistry 9, 359 (1944).

[116] *B. Capon*, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 18, 45 (1964).

[117] *L. P. Walls*, J. chem. Soc. (London) 1934, 104.

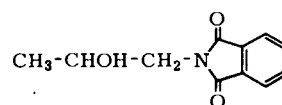
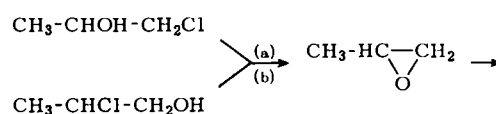
[118] *A. E. Cashmore* u. *H. McCombie*, J. chem. Soc. (London) 1923, 2884.

[119] *J. v. Braun*, *K. Heider* u. *E. Müller*, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 273 (1918).

[120] *F. G. Mann*, J. chem. Soc. (London) 1934, 461.

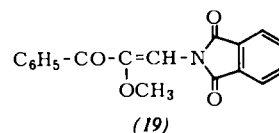
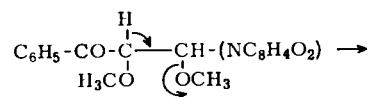
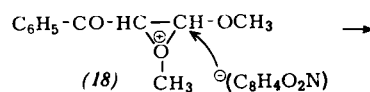
könnte man annehmen, daß hier keine einfache S_N2 -Reaktion abläuft. Bei einigen α,ω -Dihalogeniden wären formal auch Halogenium-Ionen möglich. Eine Nachbargruppenbeteiligung könnte auch bei einigen substituierten Benzylhalogeniden auftreten. Während man sich bei den genannten Beispielen zur Hauptsache auf Analogieschlüsse stützt, besteht bei den folgenden kaum ein Zweifel an der Beteiligung der Nachbargruppen.

Aus 2-Chlor-1-propanol und aus 1-Chlor-2-propanol bildet sich mit Kaliumphthalimid *N*-(2-Hydroxypropyl)phthalimid, wie *Gabriel* und *Ohle* fanden [121], die Propylenoxid als Zwischenprodukt vorschlugen und zeigen konnten, daß das Phthalimid-Anion unter ähnlichen Bedingungen mit Epoxiden reagiert [108].



Bei Reaktion (a) liegt sicher, bei Reaktion (b) wahrscheinlich eine Nachbargruppenbeteiligung vor. Trotzdem verläuft nicht jede Reaktion eines Halogenalkohols mit Kaliumphthalimid unter Umlagerung, selbst wenn sich cyclische Äther bilden könnten; z. B. tritt bei der Reaktion von 1-Jod-3-pentanol keine Umlagerung ein [122].

Auch die Umsetzung von 2,2'-Dijoddiäthyläther könnte über einen dreigliedrigen Ring ablaufen [29]. – Ein verwandtes Beispiel ist die Reaktion von 2-Brom-3,3-dimethoxy-1-phenyl-1-propanon, das mit Kaliumphthalimid schnell zu (19) reagiert [123]. Hier könnte das Oxoniumsalz (18) als Zwischenstufe fungieren.



Philippi und *Seka* [124] vermuteten, daß bei der Reaktion von 2,3-Dibrompropylacetat (20) zwei mol Kaliumphthalimid verbraucht werden, weil man bei der

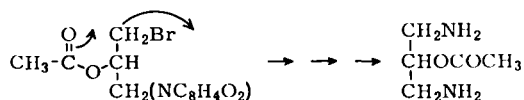
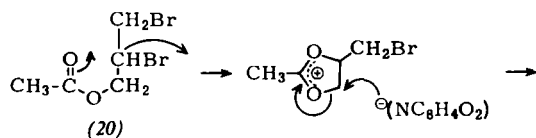
[121] *S. Gabriel* u. *H. Ohle*, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 804 (1917).

[122] *R. C. Elderfield* u. *C. Ressler*, J. Amer. chem. Soc. 72, 4059 (1950).

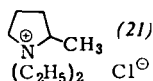
[123] *H. Shirahama* u. *T. Matsuoto*, Bull. chem. Soc. Japan 38, 1293 (1965).

[124] *E. Philippi* u. *R. Seka*, Liebigs Ann. Chem. 433, 88 (1923).

Hydrolyse das Diamin erhält. Bei der Umsetzung mit 2,3-Dibrompropanol entstand das gleiche Produkt. Fairburn und Cowdrey^[125] untersuchten später das Reaktionsprodukt von 1,3-Dichlor-2-propanol, das mit der Verbindung von Philippi und Seka übereinstimmt. Heute weiß man, daß das 1,3-Diamin entsteht und daß mindestens eine cyclische fünfgliedrige Zwischenstufe durchlaufen wird (vgl. auch^[126, 73a]).

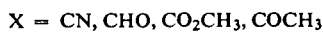
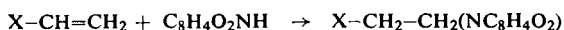


Ähnliche Effekte treten z.B. bei *N,N*-Diäthyl-*N*-(4-chlorpentyl)amin auf, das mit Kaliumphthalimid nur eine Spur des erwarteten Produkts gibt, aber hauptsächlich in *N*-(4-Diäthylaminopentyl)phthalimid übergeht^[115]. Hier konnte das Pyrrolidiniumsalz (21) als Zwischenstufe nachgewiesen werden. Auch Benzyl-2-chlor-2-cyanäthylsulfid lieferte neben wenig normalem Reaktionsprodukt überwiegend *N*-(2-Benzylthio-2-cyanäthyl)phthalimid^[127]. Bei der Deutung von Reaktionsabläufen ist daher Vorsicht geboten.



2.2. Additionsreaktionen

In Gegenwart basischer Katalysatoren addiert sich Phthalimid schnell an zahlreiche α,β -ungesättigte Verbindungen^[54, 128-134]. Es kann sich dabei auch um Zwischenstufen der Reaktion eines substituierten Halogenalkans mit Kaliumphthalimid handeln. Diese



[125] A. Fairburn u. G. W. Cowdrey, J. chem. Soc. (London) 1929, 129.

[126] G. W. Kilmer u. H. McKennis, J. biol. Chemistry 152, 103 (1944).

[127] K. D. Gundermann, Liebigs Ann. Chem. 588, 167 (1954).

[128] S. R. Buc, J. Amer. chem. Soc. 69, 254 (1947).

[129] V. M. Rodionow u. N. G. Yartsewa, Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. chim. 1948, 251; Chem. Abstr. 42, 4942 (1948).

[130] K. D. Gundermann u. G. Holtmann, Chem. Ber. 91, 160 (1958).

[131] O. A. Moe u. D. T. Warner, J. Amer. chem. Soc. 71, 1251 (1949).

[132] a) H. Irai, S. Shima u. N. Murata, J. chem. Soc. Japan, ind. Chem. Sect. (Kogyō Kagaku Zasshi) 62, 82 (1959); b) A. M. Islam u. R. A. Raphael, J. chem. Soc. (London) 1955, 3151.

[133] E. N. Alekseeva u. V. A. Vaver, Nauč. Doklady vysšei Školy Chim. i Chim. Technol. 3, 545 (1958); Chem. Abstr. 53, 2149 (1959).

[134] F. K. Kirchner, J. R. Cormick, C. J. Cavallito u. L. C. Miller, J. org. Chemistry 14, 388 (1949).

Eliminierung-Addition tritt bei der Reaktion des Phthalimid-Anions mit γ -Brom- β -methoxybutyrophe-non^[135] und β -Brom- β,β -dinitroäthylacetat^[136] zu 1-(2-Oxo-2-phenyläthyl)-*N,N'*-äthylendiphtalimid bzw. *N*-(2,2-Dinitroäthyl)phthalimid als Natriumsalz ein.

N-Bromphthalimid kann sich langsam an isolierte Doppelbindungen anlagern; z. B. liefert 3,3-Dimethyl-1-buten (120 Std. Rückflußerhitzen in CCl_4) das 1:1-Addukt *N*-(1-Brommethylpropyl)phthalimid^[137]. Äthylvinyläther lagert sich allerdings schon in zwei Stunden bei 50 °C an *N*-Bromphthalimid an^[138].

2.3. Kondensationsreaktionen

Sekundäre aliphatische Amine sowie primäre und sekundäre aromatische Amine kondensieren sich mit Formaldehyd und Phthalimid zu *N*-Alkyl- (bzw. *N*-Aryl-)aminomethylphthalimiden^[139], während primäre aliphatische Amine in *N,N'*-(Alkylimino)dimethyldiphtalimid übergehen. Die Bildung dieser Produkte unter Wasseraustritt ist recht überraschend^[140]. Als typisches Beispiel diene die Reaktion von 3-Morpholino-1-propanol, das sich in guter Ausbeute zum erwarteten Produkt umsetzt. Die Hochdruckkondensation von Phthalimid mit Aceton in Gegenwart von Wasserstoff an einem Al_2O_3 /Pt-Katalysator zu *N*-Isopropylphthalimid^[141] ist ein Beispiel für eine reduktive Alkylierung und könnte einen neuen Weg zu primären Aminen dieses Typs eröffnen.

3. Zweiter Schritt: Bildung des primären Amins

3.1. Hydrolytische Methoden

3.1.1. Saure Hydrolyse

Die Hydrolyse *N*-substituierter Phthalimide durch Salzsäure wurde in der Gabriel-Synthese viel angewendet. Zuerst arbeitete man mit rauchender oder konzentrierter Salzsäure, oft sogar bei 200 °C unter Druck (z. B. [4, 6, 7a, 9b, 22]). Derart extreme Bedingungen sind wahrscheinlich in vielen Fällen nicht nötig; annehmbarer ist die mehrstündige Hydrolyse mit 20-proz. Salzsäure unter Rückfluß (z. B. [16, 21, 55d, 68, 83, 113-115]). Gelegentlich wurde der Zusatz von Essigsäure empfohlen (z. B. [8, 17, 29, 58a]). Typische Beispiele

[135] I. S. Kao, P. C. Pan, S. H. Lu, C. H. Chen u. H. Y. Hsü, Sci. sinica 7, 738 (1958).

[136] M. B. Frankel, J. org. Chemistry 23, 813 (1958).

[137] A. Guillemonat, G. Peiffer, J. C. Traynard u. A. Leger, Bull. Soc. chim. France 1964, 1192.

[138] J. C. Traynard u. G. Peiffer, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 258, 3735 (1964).

[139] H. W. Heine u. M. B. Winstead, J. Amer. chem. Soc. 77, 1913 (1955); H. W. Heine, M. B. Winstead u. R. P. Blair, ibid. 78, 672 (1956).

[140] K. Nakajima, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 81, 1476 (1960).

[141] L. Schmerling, US-Pat. 3274211 (1966).

für sauer zu hydrolysierende Substanzen sind *N*-(2-Mercaptoäthyl)phthalimid [16, 142], *N*-Acetylphthalimid [143], *N,N'*-Iminodiäthylendiphthalimid [120], viele heterocyclisch substituierte Phthalimide [82, 144] sowie Tetraäthyl-oxydiäthyl-2,2'-diphthalimido-2,2,2',2'-tricarboxylat [145].

Es sind ebenfalls Reaktionen mit Bromwasserstoffsäure (z. B. [14, 15, 19, 40, 97, 146]), Jodwasserstoffsäure (z. B. [26b, 147]) und Schwefelsäure beschrieben worden (z. B. [13b, 14, 23]). Zur Hydrolyse der *N*-(Halogenalkyl)-phthalimide sollte man die Säure mit dem gleichen Halogen wählen [113a, 147–149], um einen unerwünschten Austausch wie bei der Hydrolyse von *N*-(4-Brombutyl)phthalimid zu verhindern, das mit 55-proz. Jodwasserstoffsäure 4-Jodbutylamin liefert [150]. Mit Schwefelsäure kann das Halogenatom durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden [14].

Eine häufige Komplikation ist die Hydrolyse vieler anderer funktioneller Gruppen [13, 18–20, 36b, 39, 51c, 54, 69, 77, 124, 151, 152, 154–158]; γ -Lactonringe [153] und Ätherbindungen bleiben dagegen erhalten [26b, 159, 160]. Bei einem erfolglosen Versuch zur Darstellung von *p*-Jodbenzylamin [161] wurde der elektrophile Ersatz des Jods beobachtet. Bei Verwendung konzentrierter Halogenwasserstoffsäuren können Hydroxygruppen verestert werden [73a, 108, 162]. Einige substituierte Phthalimide lassen sich überhaupt nicht durch Säuren zerlegen oder werden völlig zersetzt (z. B. [59c, 158, 163]). Während in Fällen wie der Aminosäuresynthese die gleichzeitige hydrolytische Abspaltung z. B. einer Estergruppe und der Phthaloylgruppe erwünscht sind, hängt die Anwendbarkeit der sauren Hydrolyse bei vielen anderen Verbindungen von der Empfindlichkeit der sonstigen funktionellen Gruppen ab.

- [142] S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1137 (1889).
 [143] S. Gabriel u. G. Pinkus, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2197 (1893); L. P. Ellinger u. A. A. Goldberg, J. chem. Soc. (London) 1949, 263.
 [144] a) R. G. Jones u. M. J. Mann, J. Amer. chem. Soc. 75, 4048 (1953); b) C. Ainsworth u. R. G. Jones, ibid. 75, 4915 (1953).
 [145] H. Zahn, R. Dietrich u. W. Gerstner, Chem. Ber. 88, 1737 (1955).
 [146] D. Y. Curtin u. S. Schmukler, J. Amer. chem. Soc. 77, 1105 (1955).
 [147] M. Fränkel, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2497 (1897).
 [148] A. Müller u. P. Kraus, Mh. Chem. 61, 219 (1932).
 [149] L. Ruzicka, G. Salomon u. K. E. Meyer, Helv. chim. Acta 17, 882 (1934); 20, 109 (1937).
 [150] W. S. Fones, R. S. Stander u. J. White, J. org. Chemistry 16, 708 (1951).
 [151] D. P. Tschudy u. A. Collins, J. org. Chemistry 24, 556 (1959).
 [152] A. O. Jackson u. C. S. Marvel, J. biol. Chemistry 103, 191 (1933).
 [153] A. N. Dey, J. chem. Soc. (London) 1937, 1166.
 [154] S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 513 (1908).
 [155] J. B. Cloke, E. Stehr, T. R. Steadman u. L. C. Westcott, J. Amer. chem. Soc. 67, 1587 (1945).
 [156] M. Fields, D. E. Walz u. S. Rothchild, J. Amer. chem. Soc. 73, 1000 (1951); B. Heggedüs, Helv. chim. Acta 38, 22 (1955).
 [157] J. Michalsky u. A. Podperowa, Publ. Fac. Sci. Univ. Masaryk 395, 279 (1958); Chem. Abstr. 53, 1140 (1959).
 [158] S. Gabriel u. T. Posner, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 1037 (1894).
 [159] a) J. Lohmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 2631 (1891); b) S. Gabriel u. T. A. Maass, ibid. 32, 1266 (1899).
 [160] T. R. Seshadri, J. chem. Soc. (London) 1929, 2952.
 [161] C. W. Shoppee, J. chem. Soc. (London) 1931, 1225.
 [162] S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 224 (1889).
 [163] K. Matejka u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1934, 1322.

3.1.2. Zweistufige Hydrolyse

Bei dieser Arbeitsweise wird das substituierte Phthalimid zunächst alkalisch zur Phthalaminsäure hydrolysiert, die dann im Säuren in das Amin übergeführt wird. Der erste Schritt verläuft sehr schnell [50b, 164]; verschärfte Bedingungen sind nur nötig, wenn gleichzeitig andere Gruppen hydrolysiert werden sollen [51a]. Bis zu einem gewissen Grad tritt die Ringöffnung schon unter so milden Bedingungen wie bei der Acylierung nach Schotten-Baumann [165] und bei der Oxidation mit $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ ein [160].

Die endgültige Hydrolyse gelingt meistens mit schwächeren Säuren als die Hydrolyse des substituierten Phthalimids selbst [17, 166]. Dies kann in Anwesenheit funktioneller Gruppen von Bedeutung sein, die von schwächerer Säure noch nicht angegriffen werden [159a, 164a]. Ein großer Nachteil beim zweistufigen Verfahren ist der Verlust durch Recyclisierung des Phthalaminsäure-Derivats zum Phthalimid (z. B. [12, 159a, 160, 167]), obwohl dieses erneut hydrolysiert werden kann [168].

3.1.3. Alkalische Hydrolyse

Die ausschließlich alkalische Hydrolyse empfahl *Putochin* [66, 169] besonders für die Herstellung von Diaminoalkanen [170] aus α,ω -Diphthalimidoalkanen und Aminoalkoholen [171] (mit Ausnahme von *N*-(4-Chlorbutyl)phthalimid, das dabei Pyrrolidin liefert [172]). Unabhängig von *Putochin* wurde die Methode auch zur Darstellung von Allylaminen verwendet [61, 173]; sie eignet sich auch zur Gewinnung von Neopentylaminen [41, 42]. Die Methode, die für alkaliempfindliche Verbindungen ausscheidet, wurde wenig verwendet. Bei der alkalischen Hydrolyse von *N*-(2-Hydroxy-2-nitrophenoxypropyl)phthalimid [111] und seinem Acetat [174] beobachtete man eine Smiles-Umlagerung.

3.2. Aminolytische und hydrazinolytische Methoden

3.2.1. Aminolyse

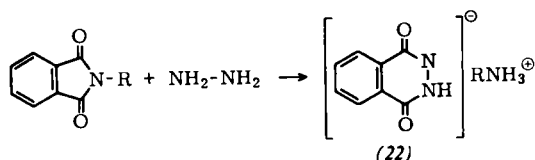
N-Alkylphthalimide reagieren mit primären Aminen unter Ringöffnung; so fand Seitz *N*-Phenylphthalimid als Produkt der Reaktion von *N*-(2-Brompropyl)-

- [164] a) T. Posner, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1856 (1893); b) J. H. Speer u. A. J. Hill, J. org. Chemistry 2, 139 (1937); c) F. E. Lehmann, A. Bretsher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 33, 1217 (1950); d) R. M. Peck, J. org. Chemistry 27, 2677 (1962).
 [165] J. C. Sheehan u. V. S. Frank, J. Amer. chem. Soc. 71, 1856 (1949).
 [166] W. Markwald, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1038 (1904).
 [167] S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 4050 (1909).
 [168] W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 375, 207 (1910).
 [169] N. Putochin, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 625 (1926); Trans. Inst. pure chem. Reagents 6, 10 (1927); Chem. Abstr. 23, 2938 (1929).
 [170] F. Chambret u. D. Joly, Bull. Soc. chim. France (5) 14, 1023 (1947).
 [171] C. B. Kremer, J. Amer. chem. Soc. 61, 1321 (1939).
 [172] W. Keil, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1614 (1930).
 [173] M. Olomucki, G. Desvages, N. Van-Thoai u. J. Roch, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 260, 4519 (1965).
 [174] W. T. Caldwell u. G. C. Schweiker, J. Amer. chem. Soc. 74, 5187 (1952).

phthalimid mit Anilin^[31a], und *Ristenpart* erhielt die Phthalimide aus Methyl- und Äthylamin mit *N*-(2-Bromäthyl)phthalimid^[175]. Der erneute Ringschluß solcher Phthalamide führt zum ursprünglichen oder zu einem vom zugesetzten Amin abgeleiteten Phthalimid^[176]. Derartige Aminolysen haben bei Synthesen von Antimalariamitteln auf der Basis von Reaktionen von *N*-(Halogenalkyl)phthalimiden mit primären Aminen zu Komplikationen geführt^[177] (vgl. auch^[178, 179]). Auch Thalidomid (α -Phthalimidoglutarimid) reagiert offenbar sehr schnell mit einigen Diaminen, besonders Putrescin und Spermidin^[180].

3.2.2. Hydrazinolyse

Die Hydrazinolyse, 1926 von *Ing* und *Manske*^[25, 181] eingeführt, hat für den zweiten Schritt der Gabriel-Synthese eine weit höhere Bedeutung als die Hydrolyse gewonnen. Ursprünglich wurde das substituierte Phthalimid mit Hydrazin in siedendem Äthanol behandelt, wobei schnell ein nicht charakterisiertes (und unrichtig formuliertes) Zwischenprodukt entstand, das durch Erhitzen mit Salzsäure zerlegt wurde. Dabei fiel Phthalhydrazid aus, während das Amin in Form seines Hydrochlorids gewöhnlich in Lösung blieb. Die vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen und die leichte Abtrennung des Produkts waren bedeutende Fortschritte. Später gelangen die eigentliche Hydrazinolyse^[184] und die Zerlegung mit Säure^[70] in einigen Fällen auch bei Zimmertemperatur. Das intermediäre Produkt erwies sich inzwischen als das Alkylammoniumsalz (22)^[176b].



Manske wendete die Technik auch auf den Curtiuschen Abbau und verwandte Reaktionen an^[182]. So reagieren substituierte Urethane und Harnstoffe mit Phthalsäureanhydrid zu Phthalimiden, die anschließend hydrazinolysiert werden können; Isocyanate können auf diese Weise in zwei Schritten in primäre Amine übergeführt werden^[183].

[175] *E. Ristenpart*, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2526 (1896).

[176] a) *F. S. Spring* u. *J. C. Woods*, J. chem. Soc. (London) 1945, 625; *Nature* (London) 158, 754 (1946); b) *H. J. Barber* u. *W. R. Wragg*, ibid. 158, 514 (1946); J. chem. Soc. (London) 1947, 1331; persönliche Mitteilung.

[177] *H. S. Mosher*, J. Amer. chem. Soc. 68, 1565 (1946), und dort zitierte Literatur.

[178] *I. K. Kormendy*, Acta chim. Acad. Sci. hung. 17, 255 (1958); *N. K. Dalta* u. *P. B. Talukdar*, J. Indian chem. Soc. 1966, 461.

[179] *J. O. Jilek* u. *M. Protiva*, Collect. czechoslov. chem. Commun. 15, 659 (1950); *S. Winter* u. *H. Pracejus*, Chem. Ber. 99, 151 (1966).

[180] *S. Farbo*, *R. L. Smith* u. *R. T. Williams*, *Nature* (London) 208, 1208 (1965).

[181] *R. F. H. Manske*, *W. H. Perkin* u. *R. Robinson*, J. chem. Soc. (London) 1927, 1.

[182] *R. F. H. Manske*, J. Amer. chem. Soc. 51, 1202 (1929), und dort zitierte Literatur; *C. A. Grob*, *H. Kny* u. *A. Gagneux*, Helv. chim. Acta 40, 130 (1957).

[183] *H. R. Snyder* u. *E. L. Eliel*, J. Amer. chem. Soc. 71, 663 (1949); *T. Shono*, *T. Morikawa*, *R. Okayama* u. *R. Oda*, Makromolekulare Chem. 81, 142 (1965).

Die Vorzüge der Hydrazinolyse zeigten sich besonders bei Verbindungen wie *N*-(3-*p*-Acetamidophenylpropyl)phthalimid^[163], die nur schlecht mit Säure hydrolysiert werden können, und im Verhindern von Nebenreaktionen^[159a, 185].

1946 prüfte *Mosher*^[177], ob es notwendig ist, das Zwischenprodukt der Hydrazinolyse vor der Isolierung des Amins mit Salzsäure zu kochen. Seine Alternative bestand darin, die Lösung alkalisch zu machen und das erwartete Amin direkt zu extrahieren. Unabhängig hatten *Barber* und *Wragg*^[176b] das Zwischenprodukt als das Salz (22) identifiziert; daß sich mit Salzsäure das Ammoniumchlorid und mit Kaliumhydroxid das freie Amin bildet, wurde nun sofort verständlich. Gelegentlich verwendete man Hydrazin im Überschuß^[144b], um das Amin freizusetzen; diese Variante bewährte sich besonders bei Peptiden, deren Hydrochloride sich nur schwer von Hydraziniumchlorid trennen lassen^[186]. Überschüssiges Hydrazin ist aber manchmal nur schwer (z. B. mit Salicylaldehyd^[35, 73a]) zu entfernen^[187].

Bei der Hydrolyse bleiben viele funktionelle Gruppen intakt, die bei der Hydrolyse angegriffen werden (z. B. 56, 73e, 189, 191, 192). So lassen sich z. B. ω -Aminoalkannitrile durch Hydrazinolyse gewinnen^[193], auch Carbonsäureester bleiben gewöhnlich erhalten^[49, 73b, 190] (vgl. aber^[194]), während Xanthogenate zersetzt werden^[195].

Unter den üblichen Bedingungen (in siedendem Äthanol) wird die Hydrazinolyse der meisten Phthalimide schnell verlaufen. Die mitgeteilten Reaktionszeiten variieren aber beträchtlich, und einige sind sicherlich zu lang. Gelegentlich wurde auch bei mittleren Temperaturen gearbeitet^[188], z. B. bei der Hydrazinolyse einiger 2-Aminothiazol-Derivate, die sich in siedendem Äthanol/Hydrazin zersetzen^[189]. Die Hydrazinolyse vieler Verbindungen einschließlich Peptide (die in wäßriger Lösung hydrazinolysiert werden können^[190]) gelang bereits bei Zimmertemperatur^[184, 191].

[184] *R. Adams* u. *T. L. Cairns*, J. Amer. chem. Soc. 61, 2464 (1939).

[185] *D. C. Quin* u. *Sir R. Robinson*, J. chem. Soc. (London) 1943, 555.

[186] *J. C. Sheehan*, *D. W. Chapman* u. *R. W. Roth*, J. Amer. chem. Soc. 74, 3822 (1952).

[187] *J. Crum* u. *Sir R. Robinson*, J. chem. Soc. (London) 1943, 561.

[188] *A. J. Speziale* u. *P. C. Hamm*, J. Amer. chem. Soc. 78, 2556 (1956); *M. Masaki* u. *M. Ohta*, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1808 (1962).

[189] *R. Winterbottom*, *J. W. Clapp*, *W. H. Miller*, *J. P. English* u. *R. O. Roblin*, J. Amer. chem. Soc. 69, 1393 (1947).

[190] a) *F. E. King* u. *D. A. A. Kidd*, J. chem. Soc. (London) 1949, 3315; b) *F. E. King*, *J. W. Clark-Lewis*, *D. A. A. Kidd* u. *G. R. Smith*, ibid. 1954, 1039.

[191] *H. Bickel*, *B. Fechtig*, *G. E. Hall*, *W. Keller-Schierlein*, *V. Prelog* u. *E. Vischer*, Helv. chim. Acta 43, 901 (1960).

[192] *H. Schmid* u. *P. Karrer*, Helv. chim. Acta 31, 1497 (1948).

[193] *A. A. Goldberg* u. *W. Kelly*, J. chem. Soc. (London) 1947, 1369; *A. F. McKay*, *D. L. Garmaise*, *R. Gaudry*, *H. A. Baker*, *G. Y. Paris*, *R. W. Kay*, *G. E. Just* u. *R. Schwartz*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4328 (1959).

[194] *R. B. Barlow*, J. chem. Soc. (London) 1951, 2225; *E. E. van Tamelen* u. *E. E. Smisson*, J. Amer. chem. Soc. 75, 2031 (1953).

[195] *Th. Wieland* u. *H. Hornig*, Liebigs Ann. Chem. 600, 12 (1956).

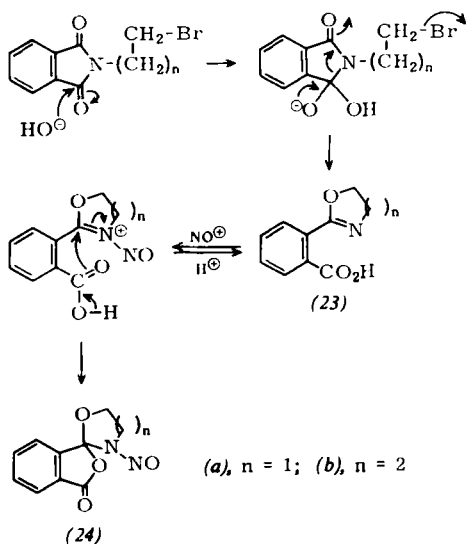
Die Hydrazinolyse eignet sich nicht für Phthalimide mit Halogenalkyl-^[196], Aldehyd- oder Ketogruppen (die allerdings oft mit Schutzgruppen maskiert werden können^[102, 132b, 197, 198]). Moleküle mit säureempfindlichen Gruppen (z. B. Acetalgruppen) können nur aus alkalischer Lösung isoliert werden^[102]; hier eignet sich auch die Verwendung von Hydrazin im Überschuß^[144b]. Wenn das Amin empfindlich gegen Basen ist, kann die vorsichtige Hydrazinolyse mit anschließender Aufarbeitung im Säuren die einzige Möglichkeit zur Gewinnung seines Hydrochlorids sein^[111] (Beispiele siehe^[165, 199]).

3.2.3. Phenylhydrazinolyse

Die Phenylhydrazinolyse wurde eingeführt, um die Phthaloylgruppe in einem Schritt zu entfernen, besonders aus Peptid-Derivaten^[200], womit die abschließende Behandlung mit Säure vermieden wird. Diese Technik wurde wenig verwendet; bei *cis*-2-Butenylphthalimid gelang die Hydrazinolyse nicht^[56a], und *N*-(5-Sulfamoyl-2-thienyl)phthalimid^[201] zersetzte sich dabei.

3.3. Nachbargruppenbeteiligung

Die alkalische Hydrolyse von *N*-(2-Bromäthyl)- und *N*-(3-Brompropyl)phthalimid verläuft unter Beteiligung von Nachbargruppen zu den *N*-Nitroso-Verbin-



[196] J. G. N. Drewitt u. D. P. Young, Brit. Pat. 581153 (1946).

[197] K. Balenović, N. Bregant, D. Cerar, D. Flš u. I. Jambrešić, J. org. Chemistry 18, 297 (1953).

[198] K. Balenović u. N. Bregant, J. org. Chemistry 17, 1328 (1952).

[199] J. C. Sheehan u. J. J. Ryan, J. Amer. chem. Soc. 73, 1204 (1951).

[200] I. Schumann u. R. A. Boissonnas, Helv. chim. Acta 35, 2235, 2237 (1952).

[201] J. Cymerman-Craig u. D. Willis, J. chem. Soc. (London) 1955, 1071.

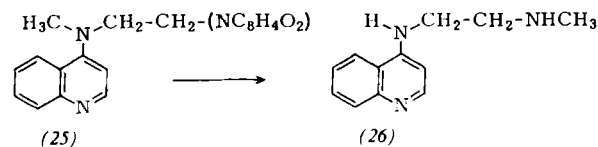
[202] S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2389, 2405 (1905); P. M. Bartholdy, ibid. 40, 4400 (1907).

[203] a) K. Kormendy u. J. Valford, Acta chim. Acad. Sci. hung. 32, 115 (1962); b) S. Hünig u. L. Geldern, Chem. Ber. 96, 3105

(24a) bzw. (24b)^[203]. Gabriel postulierte ein Zwischenprodukt mit acht- bzw. neungliedrigem Ring^[202], das sich als Oxazolin (23a) bzw. 1,3-Oxazin-Derivat (23b) erwies und vermutlich als Zwitterion formuliert werden muß.

Ähnlich führt die Reaktion von *N*-(2-Bromäthyl)-phthalimid und Kaliumpyrrol mit anschließender Hydrazinolyse des Produkts nicht zu *N*-(2-Aminoäthyl)pyrrol^[204], sondern zu Pyrrol und einer Verbindung, die mit dem heterocyclischen Spiran, das durch Hydrazinolyse von (23a) entsteht, verglichen werden kann^[203a]. Dieses Ergebnis läßt sich erklären, wenn man annimmt, daß das Pyrrol-Anion wie das Hydroxid-Ion mit dem Phthalimid ein Zwischenprodukt bildet, das sich dann wie erwartet mit Hydrazin umsetzt (vgl. auch^[205]).

Gelegentlich kann das hydrolytisch oder hydrazinolytisch erhaltene freie Amin mit anderen funktionellen Gruppen reagieren. So bilden sich Pyrroline bei der sauren Hydrolyse von *N*-(4-Oxo-4-phenylpropyl)-phthalimid^[154] und bei der Hydrazinolyse von Methyl-3-phthalimidocrotonat^[206]; auch die Bildung



analoger sechsgliedriger Ringe ist beobachtet worden^[207]. Dank der cyclischen Zwischenstufen können auch umgelagerte Produkte entstehen. So findet bei der alkalischen Hydrolyse von *N*-[2-Hydroxy-3-(*p*-nitrophenoxy)propyl]phthalimid eine O → N-Arylverschiebung statt^[111, 174]; eine O → N-Acetylverschiebung wurde bei Hydrazinolyse und Aufarbeitung von [3-Methoxy-1-(*p*-nitrophenyl)-2-phthalimido-propyl]acetat bemerkt^[208]; als Beispiel einer N → N-Wanderung diene (25) → (26)^[164d].

4. Schlußbetrachtung

Abschließend sollen einige Beispiele die Grenzen der Gabriel-Synthese demonstrieren. So reagiert *sym*-Dichloraceton mit Kaliumphthalimid unerwartet zu Phthalimid selbst^[209]; auch aus Pentaerythrit-Derivaten wie (27) und Kaliumphthalimid entsteht Phthalimid und möglicherweise ein Oxetan^[73a]. (28) liefert ebenfalls nicht das erwartete Produkt^[210].

(1963); c) I. T. Barnish, R. W. Bradshaw, M. S. Gibson u. G. W. Prenton, unveröffentlicht.

[204] O. Klammerth, Chem. Ber. 84, 254 (1951).

[205] S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 1643 (1912); W. Mylius, ibid. 49, 1091 (1916).

[206] W. Langenbeck u. H. Boser, Chem. Ber. 84, 526 (1951).

[207] S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 1238 (1909).

[208] M. C. Rebstock, J. org. Chemistry 19, 851 (1954).

[209] T. Posner u. K. Rohde, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3233 (1909).

[210] J. A. Lamberton, Austral. J. Chem. 12, 106 (1959).

$(YCH_2)_2C(CH_2X)_2$ (27), $X = Br, Y = OH$
 (28), $X = Y = Br, J$
 $X(CH_2-NC_6H_4O_2)_n$ (29), $X = RS, n = 1$ [211]
 (30), $X = N, n = 3$ [212]
 (31), $X = NO_2, n = 1$ [213]

Schwierigkeiten beim zweiten Schritt der Synthese beruhen meistens auf der Instabilität der erhaltenen Amine. So liefern die Verbindungen (29)–(31)

[211] W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 386, 332 (1912).

[212] F. B. Kipping u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1927, 528.

[213] L. W. Kissinger u. H. E. Ungnade, J. org. Chemistry 23, 815 (1958).

bei der Hydrolyse oder Hydrazinolyse gewöhnlich u. a. Formaldehyd und Ammoniak, während sich *N*-Thienylphthalimide u. a. zu Schwefelwasserstoff zersetzen [201].

Trotz dieser kleinen Einschränkungen wird die Gabriel-Synthese zur Darstellung primärer Amine zweifellos weiter ausgebaut werden. Ein besseres Verständnis der Reaktionen setzt allerdings weitere mechanistische Untersuchungen voraus.

Wir danken Dr. E. M. Howells für das Lesen des Manuskriptes.

Eingegangen am 16. Februar 1968 [A 670]

ZUSCHRIFTEN

Ionenpaarbildung in Lösungen von Benzolradikal-Anionen^(**)

Von G. L. Malinoski jr. und W. H. Bruning^(*)

Bei der ESR-spektroskopischen Untersuchung des Elektronenüberganges während der Reduktion von Benzol mit Alkalimetall in Tetrahydrofuran (THF), Dimethoxyäthan (DME) und Gemischen dieser Lösungsmittel fanden wir, daß zwischen Benzolradikal-Anionen ($C_6H_6^-$) und Alkalimetall-Kationen starke Ionenpaarbildung^[1] auftritt.

Unsere Ergebnisse stimmen jedoch nicht überein mit den Befunden von Köhnlein, Böddeker und Schindewolf^[2]: Diese Autoren beobachteten, daß das unterhalb $\approx -20^\circ C$ für das Benzolradikal-Anion charakteristische ESR-Septett bei Temperaturerhöhung irreversibel in ein 15-Linien-Spektrum überging, wobei sich auch die Farbe der Lösung (in THF/DME) von tiefgrün nach gelbbraun änderte; beim Abkühlen der Lösung in Gegenwart von überschüssigem Alkalimetall traten aber erneut die grüne Farbe sowie das normale 7-Linien-Spektrum auf.

Das 15-Linien-Spektrum wurde auf eine Wechselwirkung zwischen $C_6H_6^-$ und Alkalimetallionen zurückgeführt, welche eine Aufhebung der Orbitalentartung im Grundzustand des Radikal-Anions hervorrufen sollte.

Wir versuchten vergeblich, diese Resultate zu reproduzieren. Dabei verwendeten wir große Sorgfalt auf die Qualität der Reagentien (Benzol: „Spectroquality“, Lösungsmittel: „A.R. grade“; über Na–K-Legierung getrocknet, destilliert, entgast und wiederholt über Na/K getrocknet). Die Glasapparatur zur Herstellung der $C_6H_6^-$ -Lösungen wurde durch mehrere analoge Vorversuche von möglichen Verunreinigungen befreit. In allen Fällen blieb die blaue bis blau-grüne Farbe der Proben auch nach mehrmaligem Erwärmen und Abkühlen in Gegenwart oder Abwesenheit von Alkalimetall erhalten; ebenso wurden die ESR-Spektren dadurch nicht verändert. (In Abwesenheit von Alkalimetall verringerte sich nur die Signalintensität, vermutlich durch Zersetzung von $C_6H_6^-$.)

Die Spektren der verschiedenen Proben (ursprüngliche Benzolkonzentration: 0,1 bis 4 M; Reduktion mit Kalium bzw. Na–K-Legierung in THF, DME oder Gemischen dieser Lösungsmittel bzw. nur in Gemischen) zeigten ausschließlich das normale ESR-Septett des Benzol-Anions, bisweilen verbreitert als Folge von Elektronenübergang (in Abhängigkeit von der Benzolkonzentration und der Temperatur).

Unter Verwendung der Lösungen von Dichte-Matrix-Gleichungen^[3] lassen sich diese Spektren im Verbreiterungsbereich mit Hilfe eines Computers simulieren, wobei als Kopplungskonstanten $a_M = 0,5\text{--}0,7$ Gauss (M = Alkalimetall) und $a_H = 3,6$ Gauss^[4] eingegeben wurden (Abb. 1).

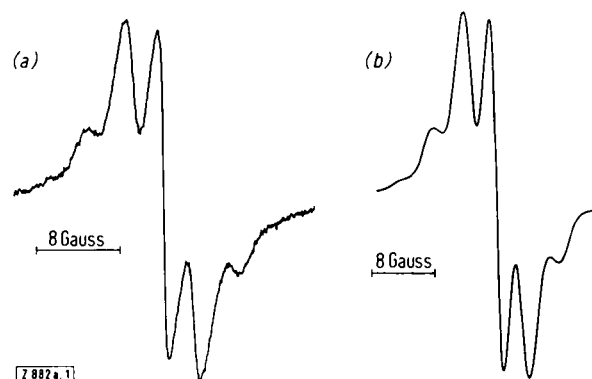


Abb. 1. (a) ESR-Spektrum von $C_6H_6^-$, dargestellt durch Reduktion von Benzol (≈ 4 M in DME) mit Kalium. $T = -24^\circ C$. (b) Computersimulation desselben Spektrums: $a_H = 3,6$, $a_K = 0,7$ Gauss, mittlere Lebensdauer des Radikals $\tau = 3,75 \cdot 10^{-7}$ sec. Im Falle $a_K = 0$ entsteht ein völlig anderes Signal.

Unsere Versuche zeigten, daß a_M von der Benzolkonzentration sowie von der Temperatur abhängt. (Wenn $[C_6H_6]$ zunimmt, wird a_M größer. Die Dielektrizitätskonstante von Benzol beträgt ca. ein Drittel derjenigen von THF oder DME^[5], und so erscheint eine Zunahme von a_M nicht unerwartet.) Wir erhielten jedoch kein Spektrum, das einer überwiegenden Wechselwirkung des Elektronenspins mit dem symmetrischen E_{2u} -Zustand des Benzols zuzuordnen wäre. Zwischen -85 und $+30^\circ C$ wurde keine Signalaufspaltung durch Wechselwirkung mit Alkalimetallkernen beobachtet, was auf zeitabhängigen Elektronenübergang, Metallionenübergang oder rasche gegenseitige Umwandlung zwischen verschiedenartigen Ionenpaaren zurückzuführen sein dürfte^[6]. Solche Aufspaltungseffekte werden bei Temperaturerniedrigung im allgemeinen kleiner und können dann auch durch relativ langsame Prozesse ausgelöscht werden^[5]. (In den betrachteten Systemen sind immer auch Benzolmoleküle vorhanden, und der Elektronenübergang spielt sogar noch bei $-50^\circ C$ eine wichtige Rolle.)

Unsere Ergebnisse lassen uns vermuten, daß Köhnlein et al. das Spektrum einer mit $C_6H_6^-$ verwandten Spezies beobachteten; sie zeigen jedoch, daß dieses Spektrum nicht mit einer Wechselwirkung zwischen $C_6H_6^-$ und dem Gegenion vereinbar ist. Das Temperaturverhalten in An- oder Abwesenheit von Alkalimetall ist möglicherweise damit zu erklären, daß $C_6H_6^-$ ein Proton aus einer in Spuren vorhandenen Verunreinigung aufnimmt. Die Protonierung könnte eine Energieniedrigung des symmetrischen Zustandes bewirken und so ein 15-Linien-Spektrum hervorrufen, wenn die magnetische Wechselwirkung mit dem hinzugekommenen Proton sehr