

ROLF HUISGEN und HORST KÖNIG¹⁾Nucleophile aromatische Substitutionen, IX²⁾**Ringschlußreaktionen zu *N*-Methyl-indolin
und *N*-Methyl-tetrahydrochinolin und ihr Chemismus**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

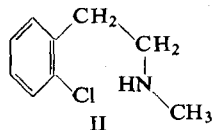
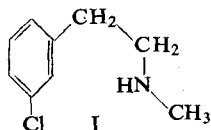
(Eingegangen am 1. Oktober 1958)

Die optimalen Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung der *N*-Lithium-Derivate der sekundären Amine I, II, IX und X mit *m*- bzw. *o*-ständigem Chlor zu den in der Überschrift genannten Heterocyclen werden ermittelt. Im Gegensatz zur stets *intramolekularen* Basen-Addition an die intermediären Arine sind für die Freisetzung der Arine, also für den geschwindigkeitsbestimmenden Teilschritt, *inter- und intramolekulare* Chemismen zu diskutieren. Die experimentellen Daten weisen für *N*-Lithium-I und -II auf eine Hilfestellung zuge-setzten, komplex-gebundenen Lithiumdiäthylamids bei der Arin-Bildung.

Die intramolekulare Addition von Basen an Arine sollte sich unter Schließung eines Ringes vollziehen. Der naheliegende Gedanke, diese Umsetzung zum *Aufbau heterocyclischer Systeme* zu verwenden, erwies sich als realisierbar³⁾. Der Ringschluß zum *N*-Methyl-indolin diente uns zunächst als Modell, um die optimalen Bedingungen zu ermitteln und um Einblick in den Mechanismus und die Konkurrenz intra- und intermolekularer Reaktionsabläufe zu gewinnen.

A. CYCLISIERUNG DER METHYL-[2-(*m*-CHLOR-PHENYL)-ÄTHYL]- UND
-[2-(*o*-CHLOR-PHENYL)-ÄTHYL]-AMINE ZU *N*-METHYL-INDOLIN

Die beiden offenkettigen sekundären Amine I und II mit *m*- und *o*-ständigem Chlor wurden aus den isomeren Chlor-benzylchloriden mittels Malonester-Synthese bereitet. Der K. F. SCHMIDT-Abbau der *m*- und *o*-Chlor-hydrozimtsäuren gab die primären Amine; Formylierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ermöglichten eine glatte Einführung des *N*-Methyls⁴⁾.



Setzt man I mit Phenyl-lithium in Äther um, dann wird zunächst in der „Aktivwasserstoff-Reaktion“ das *N*-Lithium-Derivat III gebildet, das zu *intramolekularer*

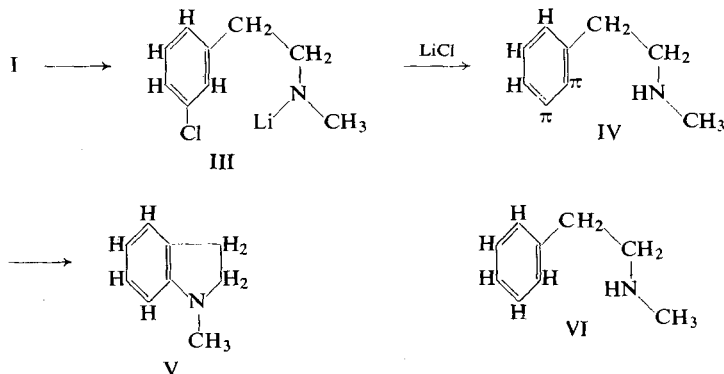
1) Diplomarb. H. KÖNIG, Univ. München 1957; Dissertat. Univ. München 1958.

2) VIII. Mitteil.: R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **92**, 192 [1959], vorstehend.

3) Vorl. Mitteil.: R. HUISGEN und H. KÖNIG, Angew. Chem. **69**, 268 [1957].

4) J. EHRLICH, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2286 [1948]; K. E. HAMLIN und A. W. WESTON, ebenda **71**, 2210 [1949]; F. F. BLICKE und C.-J. LU, ebenda **74**, 3933 [1952].

Freisetzung des Arins IV befähigt sein sollte. Ob die sterischen Voraussetzungen dazu — unsere Vorstellungen vom Mechanismus der Arin-Bildung sind noch recht grob — vorhanden sind, war nicht a priori entscheidbar, sondern experimentell zu prüfen. Mit größerer Zuversicht durfte man voraussagen, daß die *innermolekulare Addition* der sek. Aminogruppe in IV an die Arin-Bindung zu V vorteilhaft mit der intermolekularen Basen-Anlagerung konkurrieren wird.



Das *N*-Methyl-indolin (V) ließ sich leicht isolieren und über die kristallisierten Salze identifizieren. Daneben trat VI als Produkt der Chlor-Eliminierung auf, einer bekannten Nebenreaktion nucleophiler Substitutionen mittels Amiden^{5,6}. Zum quantitativen Vergleich innerhalb einer größeren Versuchsreihe erwies sich die Bestimmung von I, V und VI durch Infrarotanalyse der Rohbasen geeignet.

Die in der Tab. 1 zusammengefaßten Resultate bieten einige Überraschungen und scheinbare Widersprüche. Wenn sich die geschwindigkeitsbestimmende Bildung von IV aus III wirklich intramolekular vollzieht, dann sollte der proz. Umsatz in der Reaktion erster Ordnung von der Konzentration an III *unabhängig* sein. Bedarf die Freisetzung von IV dagegen der Reaktion von zwei Molekülen III miteinander, dann war für eine Senkung der Konzentration um eine Zehnerpotenz ein Rückgang der Reaktionsgeschwindigkeit auf $1/100$ und des Umsatzes auf $1/10$ zu erwarten. Die Verss. Nr. 2 und 3 der Tab. 1 wurden mit I und 1.1 Äquivv. Phenyl-lithium — unter diesen Bedingungen sollte das Ringschlußprodukt V praktisch aus III allein hervorgehen — unter Variation der Konzentration im Verhältnis 1:10 ausgeführt. Bei wohl zufällig gleicher Ausbeute an V ließen die nach 12 stdg. Umsetzung noch vorhandenen Quantitäten an Ausgangsmaterial I den Schluß zu, daß der Umsatz mit zunehmender Verdünnung des III eine Senkung erfährt, die allerdings nur einen Bruchteil der für eine Reaktion zweiter Ordnung vorauszusehenden beträgt. Man könnte an eine geringe Beteiligung einer *bimolekularen* neben der *unimolekularen* Bildung von IV aus III denken.

⁵⁾ H. GILMAN, N. N. CROUNSE, S. P. MASSIE, R. A. BENKESER und S. M. SPATZ, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2106 [1945]; R. A. BENKESER und C. E. DEBOER, J. org. Chemistry **21**, 281 [1956]; H. S. MOSHER und E. J. BLANZ, ebenda **22**, 445 [1957].

⁶⁾ J. SAUER, R. HUISGEN und A. HAUSER, Chem. Ber. **91**, 1461 [1958].

Tab. 1. Ringschluß des *Methyl-[2-(m-chlor-phenyl)-äthyl]-amins* (I) zum *N-Methyl-indolin* (Reaktion von 10 mMol mit Basen in siedendem Lösungsmittel; Fehlergrenzen der IR-Analyse: $\pm 3\%$ für V, $\pm 2\%$ für I und $\pm 5\%$ für VI)

Vers. Nr.	Äquivv. Base in ccm Lösungsmittel	Art u. Zeit der Zugabe ⁷⁾	Reaktionszeit in Stdn.	Ausbeuten in % d. Th.		VI
				<i>N</i> -Methyl-indolin (V)	Ausg.-material	
1	1.1 LiC ₆ H ₅ , 100 Äther	A, 7.5	10	16	42	
2	1.1 LiC ₆ H ₅ , 40 Äther	B	12	45	13	6
3	1.1 LiC ₆ H ₅ , 400 Äther	B	12	46	28	4
4	3 LiC ₆ H ₅ , 40 Äther	A, 10	10	34	0	
5	3 LiC ₆ H ₅ , 400 Äther	A, 10	10	58	0	10
6	3 LiC ₆ H ₅ , 400 Äther	B	9	65	0	4
7	1.75 LiC ₆ H ₅ + 1.25 LiN(C ₂ H ₅) ₂ , 400 Äther	A, 10	10	64	0	9
8	1.75 LiC ₆ H ₅ + 1.25 LiN(C ₂ H ₅) ₂ , 400 Äther	B	10	88, 85	0	~ 5
9	0.3 LiC ₆ H ₅ + 2.7 LiN(C ₂ H ₅) ₂ , 250 Äther	A, 6	6.5	55	0	9
10	5 NaNH ₂ , 400 Äther	C, 0.5	8.5	21	65	
11	5 NaNH ₂ , 400 Äther	C, 0.5	24	26	55	
12	12.5 NaNH ₂ , 250 Anisol	C, 0.5	16	39	0	
13	3 KNH ₂ , 300 flüss. NH ₃	C, 0.5	9.5	35	7	6
14	4 NaH, 200 Anisol	C, 8	28	10	37	
15	20 NaH, 250 Anisol	C, 0.5	26	31	0	
16	60 LiH, 250 Anisol	C, 0.5	26	0	30	

Gegen die alleinbeherrschende Rolle des intramolekularen Übergangs von III in IV spricht aber auch die erhebliche Umsatz- und Ausbeutesteigerung, die von *überschüssigem Phenyl-lithium* ausgelöst wurde (Verss. Nr. 4–6). Der Vergleich der Verss. 4 und 5 mit einer Konzentrationsvariation im Verhältnis 1:10 erlaubt keinen Rückschluß auf eine unterschiedliche Bildungsgeschwindigkeit von IV, da in beiden Fällen I bzw. III vollständig umgesetzt wurde. Die höhere Ausbeute an V bei größerer Verdünnung mit Äther (Nr. 5) geht wohl auf eine Unterdrückung unerwünschter intermolekularer Folgereaktionen des Arins IV zurück. Einmaliger Zusatz der gesamten Basenmenge (Arbeitsweise B der Tab. 1) erwies sich einer langsamen Zugabe des Phenyl-lithiums im Laufe mehrerer Stdn. (Arbeitsweise A) deutlich überlegen (vgl. Nr. 2 und 3 mit 1 sowie 6 mit 5).

Ein teilweiser Ersatz des Phenyl-lithium-Überschusses gegen *Lithium-diäthylamid* (Nr. 7, 8), der allerdings in mäßigen Grenzen bleiben muß (vgl. Nr. 9), führte zu verminderter Harzbildung. Mit 88% d. Th. *N-Methyl-indolin* brachte Nr. 8 mit III in Gegenwart von 0.75 Äquivv. Phenyl-lithium und 1.25 Äquivv. Lithium-diäthylamid die höchste Ausbeute. In den Verss. 7–9 wurde das Lithium-diäthylamid jeweils aus vorgelegtem Diäthylamin mit Phenyl-lithium bereitet.

Die heterogene Reaktion von I mit *Natriumamid* in Äther (Nr. 10) vollzog sich langsam und ergab bei Steigerung der Reaktionszeit nur unbedeutend höheren Umsatz (Nr. 11); die Verkrustung des hier die Arin-Bildung auslösenden⁸⁾ Natriumamids ist vermutlich dafür

⁷⁾ Bei der Arbeitsweise A wurde Phenyl-lithium innerhalb der angegebenen Stundenzahl, bei B dagegen auf einmal zugegeben. In den C-Versuchen wurde das Arin-freisetzende Agens vorgelegt und I tropfenweise hinzugefügt.

⁸⁾ Natriumamid reagiert unter diesen Bedingungen nicht mit sek. Aminen unter Metallübertragung.

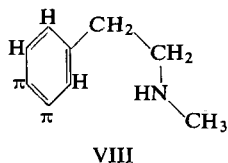
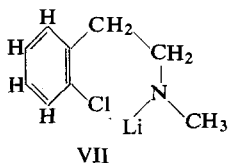
verantwortlich. In siedendem Anisol (Nr. 12) gewannen Nebenreaktionen ein höheres Ausmaß. *Kaliumamid in flüss. Ammoniak* (Nr. 13) war den oben skizzierten Reaktionsbedingungen unterlegen⁹⁾. Mit *Natriumhydrid* ließ sich die Cyclisierung ebenfalls erzielen.

Ob die *intramolekulare* Bildung des Arins IV aus III bedeutsam ist, läßt sich am besten ermesen, wenn man sie *blockiert* (Tab. 2). Aus dem *o*-Chlor-Isomeren II bzw. dessen *N*-Lithium-Derivat VII kann das gleiche Arin IV nur durch *intermolekulare* Umsetzung mit dem basischen Agens hervorgehen; ein intramolekularer Protonenübergang in VII verbietet sich aus Ringspannungsgründen. Bei der Reaktion mit überschüssigem Phenyl-lithium könnte sich neben diesem auch das Lithiumamid VII als basisches Agens an der intermolekularen Ablösung des Chlorwasserstoffs aus VII beteiligen.

Tab. 2. Ringschluß des *Methyl-[2-(o-chlor-phenyl)-äthyl]-amins* (II) zum *N*-Methyl-indolin (Reaktion von 10 mMol II mit Basen in siedendem Äther; Fehlergrenzen der IR-Analyse: $\pm 3\%$ für V und II sowie $\pm 5\%$ für VI)

Vers. Nr.	Äquivv. Base in ccm Äther	Art u. Zeit der Zugabe ⁷⁾	Reaktionszeit in Stdn.	Ausbeuten in % d. Th.		
				<i>N</i> -Methyl-indolin (V)	II	VI
17	3 LiC ₆ H ₅ , 40	A, 10	10	31	19	6
18	3 LiC ₆ H ₅ , 400	A, 10	10	35	23	0
19	3 LiC ₆ H ₅ , 400	B	48	52	0	0
20	1.75 LiC ₆ H ₅ + 1.25 LiN(C ₂ H ₅) ₂ , 400	A, 10	10	39	34	0
21	1.75 LiC ₆ H ₅ + 1.25 LiN(C ₂ H ₅) ₂ , 400	B	48	71	2	0
22	0.3 LiC ₆ H ₅ + 2.7 LiN(C ₂ H ₅) ₂ , 400	B	48	72	10	0

Angesichts dieser Voraussage zeigten die Verss. Nr. 17 und 18 ein verblüffendes Ergebnis: Senkung der Konzentration im Verhältnis 1:10 hatte auch hier eine nur unbedeutende Umsatzminderung zur Folge! *Die Zuordnung, intramolekulare Arin-Bildung bei der m- und intermolekulare bei der o-Chlorverbindung, konnte somit nicht zutreffen.* Mit Lithium-diäthylamid verlief die Reaktion zwar langsamer, aber wesentlich glatter im erwünschten Sinn (Nr. 20). Bei ausreichender Reaktionszeit wurden auch hier 72% d. Th. *N*-Methyl-indolin erzielt (Nr. 22).



Bei dem Ringschluß von I zu V liegt bereits in der „Umlagerung“ ein überzeugender Beweis für den *Eliminierungsmechanismus* der nucleophilen Substitution. Für II bzw. VII ließe sich auch eine *intramolekulare Substitution des klassischen additiven Chemis-*

⁹⁾ B. F. HRUTFORD und J. F. BUNNETT, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2021 [1958], bedienen sich in einer jüngst erschienenen Mitteil. des Systems Natriumamid/flüss. Ammoniak für analoge intramolekulare Substitutionen.

mus diskutieren; jedoch weist die ähnliche Abhängigkeit der Ausbeute von den Reaktionsbedingungen (Tabb. 1 und 2) auf einen gemeinsamen Chemismus, nämlich den Weg über das Arin IV.

Ein deutlicher Unterschied bleibt allerdings bestehen: Unter vergleichbaren Bedingungen erfolgt der Ringschluß aus der *m*-Chlorverbindung I rascher als der von II ausgehende (vgl. Nr. 5 und 18 sowie 7 und 20). Auf ein weiteres wichtiges Faktum sei hingewiesen: Bei einer intermolekularen Abspaltung des Chlorwasserstoffs aus I bzw. III sollte nicht nur IV, sondern auch das „falsche“ Arin VIII entstehen. Daß auch mit überschüssigem Phenyl-lithium oder Lithium-diäthylamid die Ergiebigkeit an V aus I nicht zurückgeht, bietet eine Stütze für die *intramolekulare HCl-Abspaltung*. Auch im Rahmen einer intramolekularen Ablösung des Protons vom Kohlenstoff in III läßt sich eine *Mithilfe durch eine zweite Molekel Li-R* voraussehen. Man könnte an eine Reaktionserleichterung durch *komplexe Bindung* des austretenden Chlors an Li-R denken¹⁰⁾, wie es Formel XII weiter unten wiedergibt. Weiteren Aufschluß geben Ringschlußversuche mit IX und X.

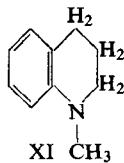
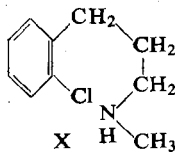
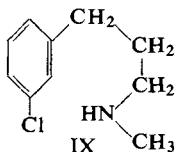
Auch das [2-(*m*-Chlor-phenyl)-äthyl]-amin vermag als *primäres* Amin in eine analoge Ringschlußreaktion zum *Indolin* einzutreten. Erwartungsgemäß war die Ergiebigkeit geringer als mit der sekundären Aminogruppe im Ausgangsmaterial (Tab. 3). Die geringere Löslichkeit des Lithiumamids und die Einbeziehung des Indolins als stärker sauren, sekundären Amins in die Weiterreaktion traten als Störungen auf.

Tab. 3. Ringschluß des [2-(*m*-Chlor-phenyl)-äthyl]-amins zu *Indolin* (Umsetzungen von 10 mMol mit arinbildenden Agenzien in 400 ccm siedendem Äther; Fehlergrenze der IR-Analyse $\pm 2\%$ für Indolin und $\pm 3\%$ für das Ausgangsamin)

Vers. Nr.	Äquivv. Base	Reaktionszeit (Stdn.)	Ausbeute in % d. Th.	
			Indolin	Ausg.-Material
23	3 LiC ₆ H ₅	26	17	68
24	1.75 LiC ₆ H ₅ + 1.25 LiN(C ₂ H ₅) ₂	10	31	45
25	5 NaNH ₂	15	10	~ 0

B. CYCLISIERUNG DER METHYL-[3-(*m*-CHLOR-PHENYL)-PROPYL]- UND -[3-(*o*-CHLOR-PHENYL)-PROPYL]-AMINE ZU *N*-METHYL-TETRAHYDRO-CHINOLIN

Auch die höheren Homologen IX und X wurden aus *o*- und *m*-Chlor-hydrozimtsäure bereitet, und zwar durch Reduktion ihrer *N*-Methyl-amide mit Lithiumaluminiumhydrid. Ohne Schwierigkeit vermochten wir auch hier mittels Phenyl-lithiums den Ringschluß zum *N*-Methyl-tetrahydrochinolin (XI) durchzuführen.



¹⁰⁾ Die von W. MACK in unserem Laboratorium untersuchte Komplexbildung der Lithiumamide mit Lithiumhalogeniden, mit einer Inaktivierung des Amids für die Arin-Bildung verbunden, wird in der XIII. Mitteil. behandelt werden.

Wir richteten unser Augenmerk nicht auf die Bedingungen optimaler Ausbeute, sondern auf den *Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten* der Äthylamin-Derivate I und II mit denen der Propylamin-Abkömmlinge IX und X. Dabei spielt die Tendenz zur Schließung der N-haltigen 5- und 6gliedrigen Ringe in V bzw. XI gar keine Rolle. Zweifellos liegt nämlich in der vorgelagerten Stufe, der Freisetzung der Arine, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Tab. 4. Vergleichende Ringschlußversuche der sek. Amine I, II, IX und X zu *N-Methyl-indolin* (V) bzw. *N-Methyl-tetrahydrochinolin* (XI) (Fehlergrenzen der IR-Analyse: $\pm 2\%$ für IX, $\pm 4\%$ für X, $\pm 3\%$ für XI, $\pm 5\%$ für das Produkt der Chlor-Eliminierung aus IX und X)

Vers. Nr.	Sek. Amin	Reaktionszeit (Stdn.)	Ausbeute in % d. Th. an		
			Ringschluß- produkt	Ausgangs- amin	Reduktions- produkt
a) 10 mMol sek. Amin werden in 400 ccm Äther mit 30 mMol C ₆ H ₅ Li unter Rückfluß gekocht					
6	I	9	64 (V)	0	4
9	II	48	52 (V)	0	0
26	IX	48	49 (XI)	0	21
27	X	48	24 (XI)	16	21
b) Zu 10 mMol Amin in 350 ccm sied. Äther läßt man innerhalb von 10 Stdn. 30 mMol C ₆ H ₅ Li in 50 ccm Äther zutropfen					
5	I	10	58 (V)	0	
18	II	10	35 (V)	23	0
28	IX	10	28 (XI)	12	4
29	X	10	7 (XI)	59	12
c) 10 mMol Amin werden mit 12.5 mMol Diäthylamin und 30 mMol Phenyl-lithium in 400 ccm Äther unter Rückfluß gekocht					
8	I	10	88 (V)	0	5
21	II	48	71 (V)	2	0
30	IX	48	50 (XI)	0	7
31	X	48	33 (XI)	22	9

Nach den Daten der Tab. 4 zeigen die Amine IX und X mit Propylkette eine geringere Reaktionsgeschwindigkeit als das korrespondierende Paar I und II; die Versuchsreihe b ist besonders instruktiv. Die geringere Neigung des *N*-Lithium-Derivats des *m*-Chlor-amins IX würde in der *erschweren* intramolekularen Ablösung des Protons vom aromatischen Kern *über einen 7 gliedrigen Ring* hinweg (vgl. Formel XII) eine befriedigende Erklärung finden.

Aber warum steht auch die Geschwindigkeit der Arin-Freisetzung aus der *o*-Chlor-Verbindung X hinter der des *o*-Chloramins II so erheblich zurück (vgl. Verss. Nr. 29 und 18 sowie 31 und 21 der Tab. 3)? Man ist wie S. 207 gezwungen, auch bei den *o*-Chlorverbindungen eine *intramolekulare Mithilfe* der *N*-Lithium-Bindung bei der Arin-Bildung anzunehmen. Auch hier liegt es nahe, an eine Koordination des kovalent gebundenen Chlors und Lithiums zu denken, wie es XIII zeigt. Die zunehmende Spannweite dieses Ringes steht wieder mit der abnehmenden Reaktionsgeschwindigkeit in Einklang.

In den Formelbildern XII und XIII für die Übergangszustände bietet sich jetzt ein *gemeinsames mechanistisches Schema der Arin-Bildung aus o- und m-Chlorverbindungen* an. Von den beiden Teilreaktionen der Arin-Bildung, die sich hier als Mehrzentrenprozeß

zu erkennen gibt, ist zweifellos der *Protonenentzug* energetisch weit bedeutsamer als die komplexe Bindung des austretenden Chlors. Es kann daher nicht wundernehmen, daß die *m*-Chlorverbindungen I und IX gemäß XII rascher die Arine freisetzen als die *o*-Chlor-amine II und X. Die S. 204 und 206 erwähnten, nur scheinbar wider-



spruchsvollen Angaben über die Reaktionsordnungen fanden in einer folgenden *kinetischen Untersuchung* eine vollständige Klärung.

Mit den Formulierungen XII und XIII möchten wir uns nicht auf ein *einstufiges* Schema der Halogenwasserstoff-Abspaltung bei der Arin-Bildung²⁾ festlegen. Es sollen hier lediglich die in den geschwindigkeitsbestimmenden Akt eingehenden Funktionen erfaßt werden. Beispielsweise könnte in XII die Komplexbildung des Li-B mit dem aromatisch-gebundenen Chlor die der Freisetzung des Arins vorausgehende „Metallierung“²⁾ beschleunigen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE schulden wir für die Unterstützung mittels Sachbeihilfen Dank. H. KÖNIG dankt dem FONDS DER CHEMIE ergebenst für die Gewährung einer Studienbeihilfe. Frl. I. ZIEGLER und Frau W. JIRA unterstützten uns dankenswerterweise bei den quantitativen Infrarotanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Methyl-[2-(m-chlor-phenyl)-äthyl]-amin (I)

m-Chlor-benzylchlorid: 380 g *m*-Chlor-toluol (3.0 Mol) wurden mit 220 g *Sulfurylchlorid* (1.63 Mol) und 0.5 g Dibenzoyleperoxyd langsam auf 130–140° erhitzt und 7 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten¹¹⁾; nach 2, 4 und 6 Stdn. wurden jeweils weitere 0.5 g Dibenzoyleperoxyd zugesetzt. Bei der anschließenden Fraktionierung ging bis 98°/13 Torr das überschüssige *m*-Chlor-toluol über. Bei 98–101°/13 Torr (Lit.^{12,13)}: 213–214°/740 Torr bzw. 110–111°/25 Torr folgten 190 g *m*-Chlor-benzylchlorid als farbloses Öl (72 % d. Th., bezogen auf Chlorierungsmittel).

m-Chlor-hydrozimtsäure¹²⁾: 27 g Natrium (1.2 g-Atome) wurden in 700 ccm Äthanol, mit dem Phthalester-Verfahren von letzten Wasserspuren befreit, gelöst und mit 320 g *Malonsäure-diäthylester* (2.0 Mol) versetzt. Innerhalb von 2 Stdn. ließ man 162 g *m*-Chlor-benzylchlorid (1.0 Mol) zutropfen und kochte anschließend 5 Stdn. unter Rückfluß. Die übliche Aufarbeitung lieferte 183 g *m*-Chlorbenzyl-malonester (64 % d. Th.) vom Sdp.₃ 151° (Lit.¹²⁾: 213–214°/40 Torr). Alkalische Verseifung und thermische Decarboxylierung führten zur *m*-Chlor-phenyl-propionsäure, die nach Umlösen aus Petroläther (40–80°) bei 72–73° schmolz (Lit.¹²⁾: 73–74°).

¹¹⁾ M. S. KHARASCH und H. C. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2142 [1939].

¹²⁾ J. KENNER und E. WITHAM, J. chem. Soc. [London] **119**, 1452 [1921].

¹³⁾ H. FRANZEN und I. ROSENBERG, J. prakt. Chem. [2] **101**, 333 [1921].

Die *Perkin-Synthese* mit *m*-Chlor-benzaldehyd gelang mit 75 % d. Th.; jedoch war die Hydrierung der *m*-Chlor-zimtsäure immer mit teilweiser Eliminierung des Chlors verbunden, was vorstehend beschriebenen Weg vorteilhafter erscheinen läßt.

[2-(*m*-Chlor-phenyl)-äthyl]-amin: 80.0 g *m*-Chlor-hydrozimtsäure wurden in 350 ccm thiophenfreiem absol. Benzol gelöst und mit 300 ccm konz. Schwefelsäure auf 50° erwärmt. Unter Rühren wurden innerhalb 4 Stdn. 40 g *Natriumazid* eingetragen, wobei ohne äußere Wärmezufuhr die Temperatur der Reaktionsmischung bei etwa 50° blieb. Nach einer weiteren Stde. im 50°-Bad wurde gekühlt und auf Eis gegossen. Die Suspension des *Aminsulfats* wurde unter Kühlung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Bei 111–113°/12 Torr destillierten 57.2 g des primären Amins (85 % d. Th.) als farbl. Öl mit n_D^{20} 1.5512.

Das saure Oxalat läßt sich aus Methanol/Essigester zu farblosen Blättchen vom Schmp. 184.5–185.5° umkristallisieren.

$C_8H_{10}ClN \cdot C_2H_2O_4$ (245.7) Ber. C 48.88 H 4.92 Gef. C 49.14 H 4.94

N-[2-(*m*-Chlor-phenyl)-äthyl]-formamid: Das primäre Amin wurde mit 20fach molarem Überschuß Äthylformiat 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht¹⁴⁾. Nach Abziehen des überschüssigen Esters ging der quantitativ gebildete Formamid-Abkömmling bei 130–133°/0.005 Torr über.

Methyl-[2-(*m*-chlor-phenyl)-äthyl]-amin: 67 g *N*-Formylverbindung in 100 ccm Äther ließ man innerhalb einer Stde. in 420 ccm äther. 1 *m* Lithiumaluminiumhydrid-Lösung eintropfen. Nach 6stdg. Kochen unter Rückfluß wurde vorsichtig mit Methanol und Wasser hydrolysiert, der Niederschlag abfiltriert und dreimal mit Äther ausgekocht. Das mit 2 *n* H_2SO_4 ausgeschüttelte und wieder mit Alkali freigesetzte Amin (37.6 g = 64 % d. Th.) ging bei 112–116°/12 Torr über und zeigte n_D^{20} 1.5349. Das saure Oxalat ist kristallisationsfreudig und schmolz nach Umlösen aus Methanol/Essigester bei 195°.

$C_9H_{12}ClN \cdot C_2H_2O_4$ (259.7) Ber. C 50.87 H 5.44 Gef. C 51.17 H 5.24

Methyl-[2-(*o*-chlor-phenyl)-äthyl]-amin (II)

o-Chlor-benzylchlorid: Die für das *m*-Isomere oben beschriebene Darstellung lieferte 72 % d. Th. vom Sdp.₁₄ 96.5–98° (Lit.¹⁵⁾: 211–220°).

o-Chlor-hydrozimtsäure: Die wie oben ausgeführte Synthese gab 67 % d. Th. an *o*-Chlor-benzyl-malonester mit Sdp._{0.06} 125°. Die *o*-Chlor-hydrozimtsäure kam aus viel Wasser in farbl. Nadeln vom Schmp. 95–96° (Lit.¹⁶⁾: 97°).

2-[*o*-Chlor-phenyl]-äthylamin: Der K. F. SCHMIDT-Abbau lieferte 82 % d. Th. an primärem Amin mit Sdp.₁₂ 105–108°.

N-[2-(*o*-Chlor-phenyl)-äthyl]-formamid und Reduktion: Die *N*-Formylverbindung (Sdp._{0.005} 124–127°; 79 % d. Th.) wurde wie oben mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Bei 109 bis 112°/12 Torr gingen 58 % d. Th. farbloses II über; n_D^{20} 1.5355. Das in Wasser bereitete saure Oxalat kristallisierte aus Methanol in farblosen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 193–194°.

$C_9H_{12}ClN \cdot C_2H_2O_4$ (259.7) Ber. C 50.87 H 5.44 Gef. C 50.81 H 5.34

Methyl-[3-(*m*-chlor-phenyl)-propyl]-amin (IX)

m-Chlor-hydrozimtsäure-methylamid: Aus *m*-Chlor-hydrozimtsäure wurde mit reinem Thionylchlorid das bei 143–144°/12 Torr übergehende Säurechlorid bereitet (86 % d. Th.).

¹⁴⁾ J. P. E. HUMAN und J. A. MILLS, J. chem. Soc. [London] 1948, 1457.

¹⁵⁾ J. MEISENHEIMER, P. ZIMMERMANN und U. v. KUMMER, Liebigs Ann. Chem. 446, 205 [1926].

¹⁶⁾ S. GABRIEL und M. HERZBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2036 [1883]; F. MAYER, H. PHILIPPS, F. W. RUPPERT und A. T. SCHMIDT, ebenda 61, 1966 [1928].

Aus 2 Tropftrichtern ließen wir 56 g *m*-Chlor-hydrozimtsäure-chlorid und 140 ccm 2*n* NaOH in 100 ccm eisgekühlte wäßrige *Methylamin*-Lösung (31-proz.) unter Rühren einfließen. Das farblose Produkt wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen, das Filtrat ausgeäthert. Das vereinigte Rohamid wurde bei 155–165°/0.6 Torr destilliert: 40.1 g (73 % d. Th.). Aus Petrol-äther kamen verfilzte Nadeln vom Schmp. 52–53°.

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid: 39 g des Methylamids in 100 ccm Äther ließen wir in 350 ccm äther. 0.97*m* Lösung des Reduktionsmittels eintropfen. Nach 30stdg. Kochen unter Rückfluß wurde hydrolysiert, der Hydroxyd-Niederschlag mit Äther ausgezogen und das Amin über die wäßrig-salzsäure Phase isoliert. Bei 132–135°/12 Torr gingen 21.1 g (63 % d. Th.) IX als Öl mit n_D^{20} 1.5275 über. Das aus Äther gefällte *neutrale Oxalat* wurde aus wenig Methanol/Essigester zu farblosen, bei 175° schmelzenden Blättchen umkristallisiert.

$2C_{10}H_{14}ClN \cdot C_2H_2O_4$ (457.4) Ber. C 57.77 H 6.61 Gef. C 57.47 H 6.50

Methyl-[3-(o-chlor-phenyl)-propyl]-amin (X)

o-Chlor-hydrozimtsäure-chlorid (Sdp.₁₈ 141°), mit Thionylchlorid zu 88 % d. Th. erhalten, wurde wie oben in das bei 125–130°/0.005 Torr übergehende und bei 65–66° schmelzende *o*-Chlor-hydrozimtsäure-methylamid übergeführt (77 % d. Th.). Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte zum *sekundären Amin X* in 58 % d. Th.: Farbloses Öl mit Sdp.₁₃ 127° und n_D^{20} 1.5288. Aus Wasser schied sich das *saure Oxalat* aus, das nach Umlösen aus Methanol bei 182–183° schmolz.

$C_{10}H_{14}ClN \cdot C_2H_2O_4$ (273.7) Ber. C 52.71 H 5.89 Gef. C 52.69 H 6.15

Darstellung einiger Vergleichspräparate

N-Methyl-indolin (V): *N*-Methyl-indol¹⁷⁾ wurde in Äthanol mit Zinkstaub und Salzsäure reduziert¹⁸⁾, die flüssige Base über das krist. Oxalat gereinigt: Schmp. 103–104°¹⁸⁾.

Methyl-β-phenäthylamin (VI) wurde aus der *N*-Formylverbindung mit Lithiumaluminiumhydrid mit Sdp.₁₈ 91–93° (Lit.¹⁹⁾: 205°) in 67 % Ausbeute erhalten.

N-Methyl-tetrahydrochinolin (XI): Ein durch katalyt. Hydrierung des Chinolin-jodmethylats dargestelltes Präparat zeigte n_D^{25} 1.5795 (Lit.²⁰⁾: $n_D^{25.1}$ 1.5802). Das Pikrat schmolz bei langsamem Erwärmen ganz bei 122°, bei raschem Erhitzen zum Teil bei 144°; es dürfte sich um polymorphe Formen handeln²¹⁾.

Methyl-[γ-phenyl-propyl]-amin ließ sich aus [γ-Phenyl-propyl]-bromid mit Methylamin in Äthanol bei 100° im Einschlußrohr erhalten. Sdp.₁₀ 103–105° (Lit.²²⁾: 110°/17 Torr).

Indolin: Das nach dem wenig ergiebigen Verfahren von M. WENZING¹⁸⁾ bereitete Präparat wurde über das saure Oxalat gereinigt, das nach Umlösen aus Äthanol Schmp. 128° zeigte (Lit.²³⁾: 128°). Das Indolin wies n_D^{25} 1.5899 und Sdp.₁₂ 100–101° auf.

Ringschlüsse

Aus den Versuchen der Tab. 1–4 seien nur einige Beispiele herausgriffen, um Arbeitstechnik und Analysenmethode zu zeigen.

17) K. T. POTTS und J. E. SEXTON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2641.

18) M. WENZING, Liebigs Ann. Chem. **239**, 246 [1887].

19) G. BARGER und A. J. EWINS, J. chem. Soc. [London] **97**, 2253 [1910].

20) J. W. BRÜHL, Z. physik. Chem. **22**, 373 [1897].

21) Vgl. J. MEISENHEIMER und J. DODONOW, Liebigs Ann. Chem. **385**, 134 [1911]; E. SPÄTH und A. KOLBE, Mh. Chem. **43**, 469 [1922].

22) J. v. BRAUN, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 3209 [1910].

23) O. CARRASCO, Gazz. chim. ital. **38** II, 301 [1908].

Isolierung des N-Methyl-indolins (V): In die unter Rückfluß siedende Lösung von 3.11 g I (18.4 mMol) in 100 ccm absol. Äther ließ man unter den üblichen Bedingungen der metallorganischen Umsetzungen innerhalb von 3 Stdn. 40 mMol Phenyl-lithium in 50 ccm Äther eintropfen. Bei weiterem 6stdg. Kochen schied sich aus der orangebraunen Lösung ein farblos Niederschlag, vermutlich Lithiumchlorid, aus. Nach Hydrolyse mit 2*n* HCl wurde die Ätherphase nochmals mit Salzsäure ausgeschüttelt. Aus den sauren Auszügen wurde mit Natronlauge/Äther das Amin isoliert: 1.20 g farbl. Öl mit Sdp.₁₂ 85°. Das Pikrat schmolz bei 165° (Lit.²³): 164–165°), das Oxalat bei 103° (Lit.¹⁸): 104–105°); beide gaben mit authent. Präparaten keine Depression. Das Pikrat wurde analysiert.

$C_9H_{11}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (362.3) Ber. C 49.74 H 3.90 Gef. C 49.98 H 4.07

Versuch Nr. 6: Die siedende Lösung von 1.70 g I (10 mMol) in 400 ccm Äther wurde mit 30 ccm einer äther. 1*m* Phenyl-lithium-Lösung versetzt und 9 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Bei der sauren Hydrolyse der gelben Reaktionslösung wurde nur geringe Harzabscheidung beobachtet. Die Aufarbeitung gab 1.18 g Rohamin und bei der Destillation aus dem Mikrokölbchen zwischen 100° und 215° (Badtemp.)/23 Torr 1.00 g Base, die laut Infrarotanalyse 865 ± 14 mg V (65 % d. Th.) und 50.5 ± 3 mg VI (4 % d. Th.) enthielten; die Quantität der Ausgangsbasis I lag innerhalb der Fehlergrenze der Analysenmethode.

Die IR-Analyse bediente sich der Skelett- bzw. CH-Wagging-Schwingungen des sekundären Amins I bei 12.86μ , des Amins II bei 9.50μ , des N-Methyl-indolins (V) bei 7.25, 8.20 und 14.03μ und des Reduktionsproduktes VI bei 14.38μ . Die Extinktionen wurden mit der Steinsalzoptik des Leitz-Doppelstrahlspektrographen in der Fixküvette, wie früher beschrieben²⁴), gemessen, wobei 3–5-proz. Lösungen in Cyclohexan bei 0.2 mm Schichtdicke verwendet wurden. Da die Eichkurven häufig keine lineare Konzentrationsabhängigkeit aufwiesen oder gegenseitige Bandenbeeinflussung stattfand, wurden die erhaltenen Spektren mit denen künstlicher Mischungen der reinen Komponenten möglichst nahe eingegrenzt. Bei der Analyse des Ringschlußproduktes V wurden stets die Extinktionen mehrerer Banden ausgewertet. Beispielsweise wies eine Lösung von 59.6 mg destillierter Rohbase in 2 ccm Cyclohexan unter Zugrundelegung der drei oben angegebenen Banden 52.1, 51.5 bzw. 51.0 mg V auf.

Versuch Nr. 9: Die gerührte Lösung von 3.40 g I (20 mMol) und 4.00 g reinem Diäthylamin (54 mMol) in 500 ccm Äther wurde am Rückflußkühler gekocht. Durch einen Tropftrichter, der ebenfalls mit der Stickstoffleitung verbunden war, ließen wir innerhalb von 6 Stdn. 60 mMol Phenyl-lithium (LiBr-haltig) in 65 ccm Äther zufließen. Nach weiterem 1/2stdg. Rückflußkochen wurde mit 2*n* HCl hydrolysiert und wie üblich aufgearbeitet. Aus 3.3 g Rohbase gingen bei 100–170°/12 Torr 1.89 g Basen über, die laut IR-Analyse 1.46 g V (55 % d. Th.) und 0.251 g VI (9 % d. Th.) enthielten. Aus dem Destillationsrückstand ließen sich bei 120–200°/0.005 Torr aus dem Mikrokölbchen 0.36 g eines zähen, gelben Öls überreiben. Das IR-Spektrum war mit einem Gemisch von Methyl-[2-(*o*-diäthylamino-phenyl)-äthyl]-amin und dem *m*-Isomeren vereinbar.

Versuch Nr. 13: 1.17 g Kalium wurden in 300 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und mit etwas Fe₂O₃ in Kaliumamid übergeführt. Beim Eintropfen von 10 mMol I in 10 ccm Äther innerhalb von 30 Min. farbte sich die Lösung tiefbraun. Nach 9 Stdn. Rühren bei –35° wurde mit Äther/Methanol behandelt und nach dem Verdampfen des Ammoniaks wie oben aufgearbeitet. Bis 200° Badtemp./25 Torr gingen aus dem Mikrokölbchen 0.80 g blaßgelbes Amin über. Dieses bestand laut IR-Analyse aus 514 ± 15 mg V, 113 ± 4 mg I und 93 ± 5 mg VI.

²⁴) R. HUISGEN und CH. RÜCHARDT, Liebigs Ann. Chem. **601**, 1 [1956]; R. HUISGEN und R. GRASHEY, ebenda **607**, 46 [1957].

Versuch Nr. 24: 3.12 g [2-(*m*-Chlor-phenyl)-äthyl]-amin (20 mMol) und 1.8 g Diäthylamin (25 mMol) wurden in 400 ccm Äther mit 60 mMol Phenyl-lithium 10 Std. unter Rückfluß gekocht. In 2.17 g Base, die bei 150–210°/25 Torr übergangen, ließen sich mittels IR-Analyse 0.725 g Indolin (31 % d. Th.) und 1.39 g des primären Ausgangsamins (45 % d. Th.) nachweisen. Der quantitativen Analyse dienten die Banden bei 8.07 und 13.48 μ für Indolin sowie bei 9.27 und 12.87 μ für das primäre Amin.

Versuch Nr. 31: 1.84 g des Amins X (10 mMol) und 12.5 mMol Diäthylamin wurden in 400 ccm Äther auf einmal mit 30 ccm äther. 1 *m* Phenyl-lithium-Lösung versetzt und 48 Std. rückflußgekocht. Die Destillation bei 120–180°/12 Torr gab 1.16 g Rohbase mit einem Gehalt von 485 mg Kairolin (XI) (33 % d. Th.), 410 mg X (22 % d. Th.) und ca. 32 mg Methyl-[3-phenyl-propyl]-amin. Die IR-Analyse stützte sich auf die Banden bei 9.50 μ für X, 12.86 μ für IX, 7.54 und 8.26 μ für XI sowie 14.38 μ für das Produkt der reduktiven Chlor-Eliminierung. Die Hauptmenge der Rohbase gab bei 108–110°/10 Torr ein farbloses Amin, das mit alkohol. Pikrinsäure vollständig in ein Pikrat vom Rohschmp. 138–140° übergeführt wurde. Nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol lag der Schmp. bei 144° und zeigte mit einem authent. Präparat von *N*-Methyl-tetrahydrochinolin-pikrat keine Depression.

$C_{10}H_{13}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (376.3) Ber. C 51.07 H 4.29 Gef. C 51.13 H 4.33

WALTER MAYER und LOTHAR KELLER *)

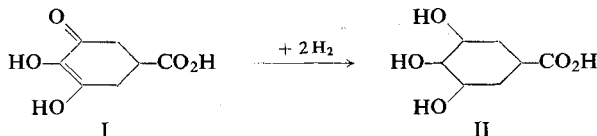
all-cis-3.4.5-Trihydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 7. Oktober 1958)

Die durch Hydrierung von Dihydrogallussäure erhältliche 3.4.5-Trihydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 203° erweist sich durch Lactonbildung und Abbau zum γ -Pyrogallit als *all-cis*-Isomeres.

Dihydrogallussäure¹⁾ (I) nimmt bei der Hydrierung am Platinkontakt nach und nach 2 Moll. Wasserstoff auf. Aus dem sirupösen Reaktionsprodukt wurde als einzige kristallisierte Verbindung in etwa 60-proz. Ausbeute eine Monocarbonsäure der Zusammensetzung $C_7H_{12}O_5$ vom Schmp. 203° erhalten.



Ihre Konstitution II einer 3.4.5-Trihydroxy-cyclohexan-carbonsäure-(1) ergibt sich aus der erwähnten Darstellung und durch ihre Umwandlung in einen Monomethylester und in ein Triacetat¹⁾.

Von einer Verbindung der Konstitution II lassen sich 8 Stereoisomere formulieren, die durch die Formeln III bis VIII wiedergegeben seien.

*) Dissertat. Univ. Heidelberg 1957.

¹⁾ W. MAYER, R. BACHMANN und F. KRAUS, Chem. Ber. **88**, 318 [1955].