

**66. Ferdinand Bohlmann: Reaktionen mit Lithiumaluminiumhydrid: Reduktion von Heterocyclen mit Lithiumaluminiumhydrid**

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 11. Januar 1952)

Bei der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf heterocyclische Verbindungen entstehen im allgemeinen die sonst oft nur schwer zugänglichen, sehr empfindlichen Dihydroverbindungen.

Lithiumaluminiumhydrid reagiert im allgemeinen sehr ähnlich wie auch Grignard-Verbindungen<sup>1)</sup>. So werden offenbar alle Verbindungen reduziert, die eine Kohlenstoff-Heteroatom-Doppelbindung enthalten, während C=C-Bindungen nur in einigen Ausnahmefällen angegriffen werden<sup>1)</sup>. Es war nun von Interesse, wie sich einfache heterocyclische Verbindungen verhalten würden.

Es sind bereits eine ganze Reihe von Heterocyclen mit reaktionsfähigen funktionellen Gruppen untersucht worden. Dabei wurde immer nur die funktionelle Gruppe reduziert, ohne daß dabei das Ringsystem angegriffen wurde<sup>1)</sup>. In einer Arbeit von F. A. Hochstein<sup>2)</sup> wird allerdings schon erwähnt, daß Pyridin als Lösungsmittel für Lithiumaluminiumhydrid ungeeignet ist, da es mit dem Hydrid reagiert. Ebenso wurde bereits die Reduktion von Phenanthridin zur entsprechenden Dihydroverbindung beschrieben<sup>3)</sup>.

Pyridin reagiert, wie erwähnt<sup>2)</sup>, mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>4)</sup>. Man erhält sofort unter Wärmetönung eine Additionsverbindung, die in Äther schwer löslich ist. Beim Zersetzen entsteht eine Base, die piperidinähnlich riecht. Eine Reindarstellung der offensichtlich vorhandenen, sehr labilen Dihydroverbindung ist bisher nicht gelungen, doch gibt sie sich durch ihr starkes Reduktionsvermögen zu erkennen. Neutrale Silbersalz-Lösung wird sofort zu metallischem Silber reduziert, ebenso wird Permanganat sofort entfärbt.

Etwas stabiler ist das Reduktionsprodukt aus Chinolin. Auch diese Base bildet eine Additionsverbindung mit Lithiumaluminiumhydrid, die beim Zersetzen mit Wasser eine Dihydroverbindung liefert. Bei vorsichtiger Aufarbeitung erhält man die neue Verbindung in Form von farblosen Kristallen, die sich aber aus Petroläther nur noch teilweise unzersetzt umkristallisieren lassen. Der ungefähre Schmelzpunkt der weißen Blättchen liegt bei 40–41°; sie verwandeln sich sehr rasch in eine ölige Masse, in der sich Chinolin neben anderen Umwandlungsprodukten nachweisen läßt. Wenn man das Reduktionsprodukt sofort mit Pikrinsäure umsetzt, erhält man zwei verschiedene Pikrate, von denen das eine orangefarben ist, während aus der Mutterlauge ein rotes Pikrat erhalten wird, das offensichtlich den schon früher erhaltenen roten Pikraten von Dihydrochinolinen entspricht<sup>4)</sup>. Diese Pikrate lassen sich nicht weiter

<sup>1)</sup> U. Solms, *Chimia* 5, 25 [1951]; F. Bohlmann, *Pharmazie* 5, 306 [1950].

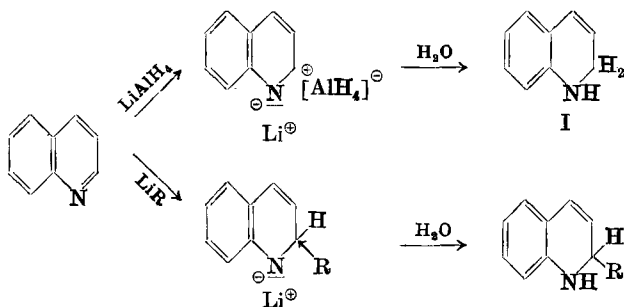
<sup>2)</sup> *Journ. Amer. chem. Soc.* 71, 305 [1949].

<sup>3)</sup> W. C. Wooten u. R. McKee, *Journ. Amer. chem. Soc.* 71, 2946 [1949].

<sup>4)</sup> Anm. bei der Korrektur (23. 2. 1952): P. de Mayo u. W. Rigby (*Nature* 166, 1075 [1950]) erhalten nach 3stdg. Kochen von Pyridin in Dibutyläther mit Lithiumaluminiumhydrid 10% Piperidin; Reaktion in der Kälte wird nicht beschrieben.

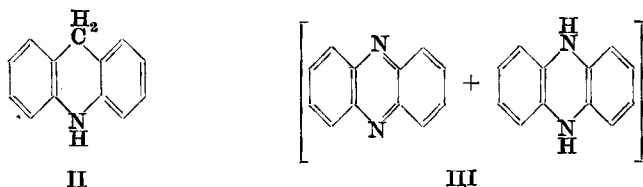
<sup>5)</sup> K. Ziegler u. H. Zeiser, *B.* 63, 1847 [1930]; J. Meisenheimer u. E. Stotz, *B.* 58, 2330 [1925].

reinigen, da sie beim Umkristallisieren nicht unverändert zurückerhalten werden. Die Analysen stimmen aber einigermaßen auf Dihydrochinolinpikrat. U. U. unterscheiden sich die beiden Pikrate dadurch, daß einmal die 1.2- und einmal die 1.4-Dihydro-Verbindung vorliegt, ähnlich wie es schon von K. Ziegler<sup>4)</sup> vermutet wurde. K. Ziegler und H. Zeiser<sup>4)</sup> erhielten bei der Umsetzung von Chinolin mit Lithiumalkylen oder -phenyl unbeständige Dihydroverbindungen, die nicht in reiner Form isoliert werden konnten; durch Oxydation wurden die entsprechenden Chinolin-Derivate erhalten. Die Analogie zur Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid ist augenfällig:



Das oben beschriebene Dihydrochinolin entfärbt im Gegensatz zum Chinolin sofort Permanganat; neutrale Silbernitrat-Lösung wird sofort reduziert, wodurch sich das außerordentlich starke Aromatisierungsbestreben dieser Substanz zu erkennen gibt. Aus dem Reaktionsprodukt mit Silbernitrat wurde Chinolin als Pikrat isoliert. Bei dem in der Literatur beschriebenen Dihydrochinolin<sup>5)</sup> handelt es sich, wie schon J. Meisenheimer<sup>4)</sup> betont, sicher um eine andere Verbindung.

Wesentlich beständiger ist das schon bekannte 9.10-Dihydro-acridin (II)<sup>6)</sup>, das man auch durch Reduktion von Acridin mit Lithiumaluminiumhydrid erhält.



Hier bestehen zwei Möglichkeiten: entweder es entsteht unmittelbar die 9.10-Dihydro-Verbindung, oder es bildet sich zunächst eine 9.11-Dihydro-Verbindung, die sich zur ersteren umlagert.

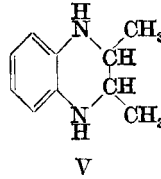
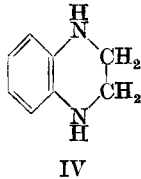
Beim Phenazin wurde bei Reduktion in der Kälte die bekannte blaue Molekülverbindung III aus 1 Mol. Phenazin und 1 Mol. 9.10-Dihydrophenazin erhalten<sup>7)</sup>.

<sup>5)</sup> C. Rätz, B. 57, 550, 715 [1924].    <sup>6)</sup> F. Ullmann u. R. Maag, B. 40, 2521 [1907].

<sup>7)</sup> G. Cleme u. H. McIlwain, Journ. chem. Soc. London 1934, 1991.

In siedendem Benzol-Äther-Gemisch erhält man die Dihydroverbindung. Auch hier steht zunächst noch die Frage offen, ob sich die 9.10-Dihydro-Verbindung unmittelbar bildet oder ob zuerst ein 9.11-Komplex entsteht, der sich zur stabilen Form umlagert.

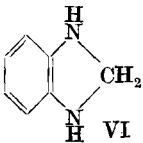
Umsetzung von Chinoxalinen mit Lithiumaluminiumhydrid gibt die bekannten Tetrahydro-Verbindungen, die sich durch ihre charakteristische Eisenchlorid-Reaktion zu erkennen geben. Chinoxalin gibt das bei 94–95° schmelzende Tetrahydro-chinoxalin IV<sup>8)</sup>. 2,3-Dimethyl-chinoxalin liefert die entsprechende Verbindung V vom Schmp. 102–103°<sup>9)</sup>.



Auch hier ist die Analogie zur Reaktion mit metallorganischen Verbindungen zu erkennen: Chinoxalin gibt mit Methylmagnesiumjodid ebenfalls das 2,3-Dimethyl-tetrahydrochinoxalin (V)<sup>9)</sup>.

Keine Reaktion wurde zwischen 2,4,6-Triphenyl-pyridin bzw. 2-Phenyl-chinolin und Lithiumaluminiumhydrid beobachtet. Offenbar macht sich hier die sterische Hinderung durch die Phenylringe bemerkbar, die eine Addition des Hydrids sehr erschwert.

Benzimidazol reagierte in der Kälte nur unter Salzbildung, aber in siedendem Benzol-Äther-Gemisch erhielt man ein Basengemisch, aus dem sich neben Ausgangsmaterial eine ölige Base isolieren ließ, die ein bei 222–224° schmelzendes Pikrat lieferte. Die tief braunvioletten, derben Kristalle unterscheiden sich erheblich von dem nur wenig höher schmelzenden gelben Benzimidazolpikrat. Dem erhaltenen Dihydrobenzimidazol ist offenbar nebenstehende Struktur zuzuordnen. Die schwere Reduzierbarkeit rührt zweifellos von der Schwerlöslichkeit des primär entstehenden Salzes her.



Phenazon reagiert ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid, es entsteht sofort eine dunkelbraune Additionsverbindung, ähnlich wie beim Phenazin. Die freie Base ist sehr empfindlich<sup>10)</sup>. Durch den Einbau in das aromatische System wird also die Azogruppe leicht durch LiAlH<sub>4</sub> reduzierbar. Azobenzol wird bekanntlich kaum reduziert<sup>1)</sup>; nach längerer Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid gelingt es allerdings, die Reduktion zum Hydrazobenzol zu erreichen. Die Reduktion von Phenazon und Azobenzol verläuft sicher über polare Grenzformen, die im ersten Falle wesentlich stärker an der Mesomerie beteiligt sind als beim Azobenzol, das infolgedessen nur sehr langsam angegriffen wird.

Nach den obigen Ergebnissen kann man erwarten, daß im allgemeinen *N*-Heterocyclen mit Lithiumaluminiumhydrid unter Bildung der entsprechen-

<sup>8)</sup> V. Merz, B. 20, 1191 [1887].

<sup>9)</sup> F. Bergstrom u. R. A. Ogg, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 245 [1931].

<sup>10)</sup> E. Täuber, B. 24, 3086 [1891].

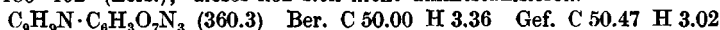
den Dihydroverbindungen reagieren, wenn sich nicht besondere sterische Einflüsse geltend machen. Furanringe werden erwartungsgemäß nicht angegriffen. So wurde  $\alpha,\beta$ -Di- $\alpha$ -furyl-äthylen selbst nach 24stdg. Kochen mit Lithiumaluminiumhydrid unverändert zurückerhalten.

Hrn. Prof. H. H. Inhoffen danke ich für das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit.

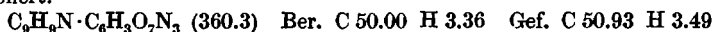
### Beschreibung der Versuche

**Dihydro-pyridin:** 5 g getrocknetes Pyridin wurden in 50 ccm absol. Äther mit 2.5 g gepulvertem Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Unter Erwärmung ging das Hydrid in Lösung und es setzte sich eine ölige Schicht ab. Nach 2 Stdn. wurde vorsichtig mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wurde der Äther i. Vak. abgedampft. Es blieb eine piperidinähnlich riechende Base zurück. Mit Silbernitrat-Lösung trat sofort Silberausscheidung ein, Kaliumpermanganat wurde sofort entfärbt.

**Dihydro-chinolin (I):** 9 g frisch dest. Chinolin in 50 ccm absol. Äther wurden mit 2 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt; dabei erwärmte sich der Äther leicht und es bildete sich eine ölige Schicht. Nach 3 Stdn. wurde wie oben aufgearbeitet. Man erhielt sofort eine kristalline Masse, die sich aber nur teilweise unzersetzt aus Petroläther umkristallisieren ließ. Die weißen Blättchen sind auch unter Luftausschluß nur kurze Zeit haltbar; Schmp. 40–41°. Das rohe Hydrierungsprodukt gibt in äther. Lösung mit einer alkohol. Pikrinsäure-Lösung sofort ein orange Pikrat in etwa 80-proz. Ausbeute vom Schmp. 180–192° (Zers.); dieses ließ sich nicht umkristallisieren.



Aus der Mutterlauge wurde ein rotes Pikrat (etwa 5%) vom Schmp. 170° (ab 130° Zers.) isoliert.



Die kristalline Dihydroverbindung gibt in Methanol mit wäbr. Silbernitrat-Lösung sofort eine Silberabscheidung. Aus dem Filtrat konnte Chinolin als Pikrat nachgewiesen werden (Schmp. 200°).

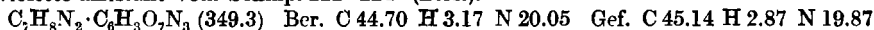
**Dihydro-acridin (II):** 1 g Acridin in 5 ccm Benzol und 5 ccm Äther wurden mit 0.5 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach 12 Stdn. wurde wie oben aufgearbeitet. Weiße Kristalle aus Methanol vom Schmp. 169°. Ausb. 750 mg;  $\lambda_{\text{max}} = 288 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15000$ ).

**Dihydro-phenazin:** 1 g Phenazin in 20 ccm Benzol + Äther (1:1) wurden mit 0.5 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt; die Lösung färbte sich sofort tiefbraun. Nach 12 Stdn. wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt; dabei wurde die Lösung zunächst farblos, dann begann aber sofort die Abscheidung der blauen Molekülverbindung III, die die bekannten Eigenschaften aufwies. Schmp. 211°; Ausb. 90%.

**Tetrahydro-chinoxalin (IV):** 1 g Chinoxalin in 10 ccm Äther wurde mit 0.5 g Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Nach 12 Stdn. wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet; die erhaltenen Kristalle wurden aus Petroläther + Benzol umkristallisiert. Schmp. 91–95°; Ausb. 70%. Mit Eisen(III)-chlorid tritt Blaufärbung auf.

**2.3-Dimethyl-tetrahydro-chinoxalin (V):** 1 g Dimethylchinoxalin wurde wie oben mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Weiße Blättchen aus Benzol + Petroläther vom Schmp. 102–103°. Ausb. 65%; mit Eisen(III)-chlorid tritt blauviolette Färbung ein.

**Dihydro-benzimidazol (VI):** 1 g Benzimidazol wurde in 10 ccm Benzol und 10 ccm Äther mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid 12 Stdn. gekocht. Nach der Aufarbeitung wie oben beschrieben wurde i. Vak. eingedampft, wobei aus der konz. Lösung 0.2 g Benzimidazol zurückerhalten wurden. Das ölige Hydrierungsprodukt wurde nicht rein erhalten, es wurde daher in das Pikrat übergeführt. Aus Alkohol + Petroläther derbe braunviolette Kristalle vom Schmp. 222–224° (Zers.).



Dihydro-phenazon: 0.5 g Phenazon in 20 ccm Benzol und 20 ccm Äther wurden mit 0.2 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Die Lösung wurde sofort dunkelbraun. Nach 3 Stdn. wurde aufgearbeitet. Das sehr empfindliche, nur als Salz bekannte, Dihydro-phenazon ließ sich nicht isolieren. Es wurde an seiner Reduktionswirkung auf neutrale Silbersalz-Lösung erkannt<sup>10)</sup>.

Hydrazobenzol: 0.5 g Azobenzol werden in 50 ccm Äther mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach drei Tagen war die Lösung farblos geworden. Nach Aufarbeitung wurde in 90-proz. Ausbeute Hydrazobenzol erhalten; Schmp. 124°.

### 67. Hans Lettré\*) und Irmgard Lerch\*\*): Über partielle Racemate, IV. Mittel.\*\*\*): Verbindungen von *cis*- und *trans*-Tetralindiol-(2.3)

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Göttingen)

(Eingegangen am 15. Januar 1952)

Die von Leroux beschriebene Molekülverbindung aus *racem. trans*- und *cis*-Tetralindiol-(2.3) wurde näher untersucht. Auch die optischen Antipoden der *trans*-Form bilden mit der *cis*-Form Molekülverbindungen 1 : 1; als Verbindungen diastereomerer Formen sind diese als partielle Racemate aufzufassen. Die von Leroux beschriebene Verbindung ist ein Mischkristallisat aus den beiden partiellen Racematen.

Bei der katalytischen Hydrierung von Brenzcatechin erhielt P. Sabatier<sup>1)</sup> eine Substanz vom Schmp. 75–76°, die er als eine Anlagerungsverbindung des *cis*- und *trans*-Cyclohexandiols-(1.2) ansah. Durch Kristallisation äquimolekularer Mengen dieser Verbindungen aus Benzol konnte H. Leroux<sup>2)</sup> eine Substanz vom Schmp. 73° erhalten. Wir haben das Zustandsdiagramm der *cis*-Form (Schmp. 97°) und der *trans*-Form (Schmp. 104°) aufgenommen; es weist nur ein Minimum bei etwa 50% jeder Komponente mit einer Schmelztemp. 71° auf. Wenn die beiden Isomeren überhaupt eine Verbindung bilden, so ist sie jedenfalls in dem höheren Temperaturbereich nicht stabil.

Bei der von Leroux<sup>2)</sup> beschriebenen Verbindung aus *cis*- und *trans*-Tetralindiol-(2.3) konnten wir dagegen durch das Zustandsdiagramm feststellen, daß eine stabile Molekülverbindung 1 : 1 vorliegt (s. Abbild. 1). Ein derartiger Typ einer Molekülverbindung ist für die Systematik der sich von optisch aktiven Stoffen ableitenden Molekülverbindungen\*\*\*) von besonderem Interesse. Die *cis*-Form des Diols ist eine *meso*-Form, während die *trans*-Form ein Racemat darstellt. Die Molekülverbindung ist also nicht aus zwei, sondern aus drei Substanzen aufgebaut, sie hat die Zusammensetzung 2 *cis* : 1 *d-trans* : 1 *l-trans*. Als intramolekular kompensierte Form ist die *meso*-Form durch das Symbol *d-l* zu charakterisieren, die optischen Antipoden der *trans*-Form als *d-d* bzw. *l-l*; die Molekülverbindung wäre demnach als [*d-l*, *d-l*, *d-d*, *l-l*] zu bezeichnen.

\*) Jetzige Anschrift: Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg.

\*\*\*) I. Lerch, Diplomarbeit, Göttingen 1947.

\*\*\*) III. Mittel.: H. Lettré, *Ergebn. d. Enzymforschung* 9, 1 [1943]; II. Mittel.: H. Lettré, *Angew. Chem.* 50, 581 [1937]; I. Mittel.: H. Lettré, H. Barnbeck u. H. Staudau, *B.* 69, 1594 [1936]; s. a. H. Lettré, *B.* 73, 1150 [1940].

<sup>1)</sup> *Compt. rend. Acad. Sciences* 146, 1193 [1908].

<sup>2)</sup> *Compt. rend. Acad. Sciences* 148, 931 [1909].