

## ALFRED BERTHO und JOACHIM F. SCHMIDT

Die cyclisierende Kondensation von Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit Ammoniak und primären aliphatischen Aminen<sup>1)</sup>

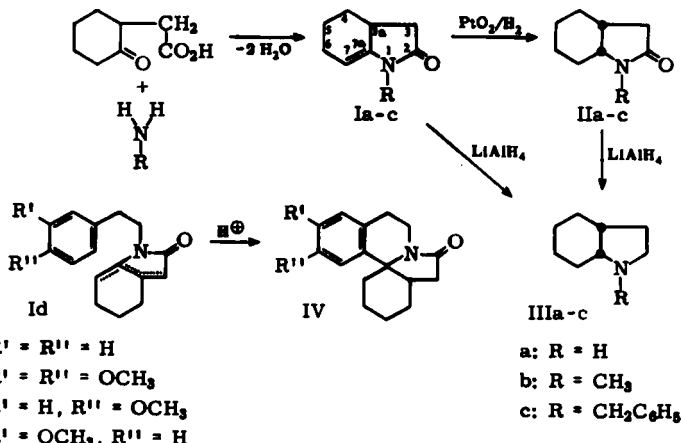
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 11. Mai 1964)

Die Verallgemeinerung der früher<sup>2)</sup> beschriebenen Kondensationsreaktion zwischen Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und primären aromatischen Aminen durch Verwendung von Ammoniak und primären aliphatischen Aminen eröffnete auch einen einfachen und sehr ergiebigen Syntheseweg in die Reihe von *cis*-Octahydroindolen, die am Stickstoff durch Wasserstoff oder Alkylreste substituiert sind. Es wird der Nachweis geführt, daß die primären Kondensationsprodukte 2-Oxo-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indole sind.

## 2-OXO-2.3.3a.4.5.6-HEXAHYDRO-INDOLE

Während  $\gamma$ -Ketosäuren, u. a. Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1), sich mit primären aromatischen Aminen nur unter der katalytischen Wirkung von Protonenspendern zu  $\Delta^4$ -Homocarbostyrylen kondensieren lassen<sup>3)</sup>, vereinigt sich Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) mit primären aromatischen Aminen, unabhängig von der Anwesenheit von  $H^+$ -Ionen, in guter Ausbeute zu 2-Oxo-*N*-aryl-hexahydroindolen (I, R = Aryl), die den im Formelschema angegebenen Umsetzungen zugänglich sind<sup>2)</sup>.



Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) läßt sich mit Ammoniak oder primären Alkylaminen (Methyl- und Benzylamin) in methanolischer Lösung im Autoklaven bei 200°

<sup>1)</sup> V. Mittel. über Cyclisierungsreaktionen; Diplomarb. J. F. SCHMIDT, Univ. München 1964; IV. Mittel.: A. BERTHO und G. RÖDL, Chem. Ber. 92, 2218 [1959].

<sup>2)</sup> III. Mittel.: A. BERTHO und H. KURZMANN, Chem. Ber. 90, 2319 [1957].

<sup>3)</sup> II. Mittel.: A. BERTHO, Chem. Ber. 90, 29 [1957].

zu Ia–c kondensieren, sofern nicht der sterische Aufbau der Amine, wie z. B. beim tert.-Butylamin, einen Ringschluß verhindert; die in Versuchsreihen ermittelten maximalen Ausbeuten betragen 68% Ia, 85% Ib und 90% Ic.

A. MONDON, M. G. HASELMEYER und J. ZANDER<sup>4,5)</sup> fanden, daß beim Erhitzen von äquimolaren Mengen Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) und  $\beta$ -Phenyl-äthylaminen in Xylol oder auch ohne Verdünnungsmittel in 80- bis 95-proz. Ausbeute 2-Oxo-*N*-[ $\beta$ -phenyl-äthyl]-hexahydroindole Id gebildet werden, ohne daß ein Protonendonator nötig wäre. Die ungesättigten Lactame Id lassen sich, ebenso wie die entsprechenden Säureamide, mit Polyphosphorsäure bzw. verd. Phosphorsäure zu tetracyclischen Spirolactamen IV kondensieren, die in Erythrinanbasen übergeführt werden können. MONDON und Mitarbb. bringen Argumente dafür, daß die Lactame Id Gemische mehrerer Isomere sind, die aber ungeachtet der Lage ihrer Doppelbindungen in  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Stellung zum Lactamcarbonyl alle zu den Spirolactamen IV reagieren. Auch bei ihrer Hydrierung wurden nur einheitliche Produkte isoliert.

In den von BERTHO und KURZMANN<sup>2)</sup> erhaltenen *N*-Aryl-tetrahydrooxindolen I (R = Aryl) liegen einheitliche lagerfähige Verbindungen vor, deren katalytische Hydrierung praktisch quantitativ zu einheitlichen haltbaren *N*-Aryl-hexahydrooxindolen II (R = Aryl) führt. Auch die drei neuen Tetrahydrooxindole Ia–c sind ebenso wie ihre Hydrierungsprodukte II a–c zweifellos einheitlich. Im Gegensatz zu manchen ungesättigten Lactamen Id, die in feste und flüssige Fraktionen getrennt werden konnten<sup>5)</sup>, erstarren die aus der Hochvakuumdestillation erhaltenen flüssigen Reinelactame Ia und Ic restlos, während Ib flüssig bleibt. Auch wurde nie ein Übergang von Ia–c in Isomere beobachtet.

Es ergeben sich, wie im folgenden gezeigt wird, zwingende Gründe dafür, daß die früher beschriebenen *N*-Aryl-tetrahydrooxindole I mit den drei neuen Tetrahydrooxindolen Ia–c konstitutionell übereinstimmen.

Eigenschaften der dargestellten 2-Oxo-hexahydroindole Ia–c sowie einiger 2-Oxo-*N*-aryl-hexahydroindole. F: als Film, L: in Chloroformlösung, P: als KBr-Preßling

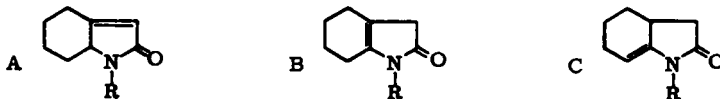
Verbindung	Schmp.	Sdp./Torr	Amid I	IR-Banden (cm <sup>-1</sup> )		C–H Deformat.-Schwingungen	
				Amid III			
2-Oxo-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol (Ia)	115–116°	124°/0.12	1690 ss	1297 m	855 m, 834 m		L
2-Oxo- <i>N</i> -methyl-2.3.3a-4.5.6-hexahydro-indol (Ib)	flüssig	68°/0.015	1672 ss	1302 m	840 m, 824 m		F
2-Oxo- <i>N</i> -benzyl-2.3.3a-4.5.6-hexahydro-indol (Ic)	90.5–91°	148°/0.16	1659 ss	1287 m	861 m, 838 s, 822 m		P
2-Oxo- <i>N</i> -phenyl-2.3.3a-4.5.6-hexahydro-indol <sup>2)</sup>	122–122.5°	—	1680 ss	1294 m	853 s, 833 m		L
2-Oxo- <i>N</i> -[ <i>o</i> -tolyl]-2.3.3a-4.5.6-hexahydro-indol <sup>2)</sup>	115°	—	1680 ss	1297 m	853 s, 834 m		L
2-Oxo- <i>N</i> -[ <i>m</i> -tolyl]-2.3.3a-4.5.6-hexahydro-indol <sup>2)</sup>	108°	—	1680 ss	1294 m	855 s, 834 m		L
2-Oxo- <i>N</i> -[ <i>p</i> -tolyl]-2.3.3a-4.5.6-hexahydro-indol <sup>2)</sup>	116°	—	1684 ss	1295 m	854 s, 834 s		L

4) A. MONDON, Chem. Ber. 92, 1471 [1959].

5) A. MONDON, M. G. HASELMEYER und J. ZANDER, Chem. Ber. 92, 2543 [1959].

In den IR-Spektren (Tab.) der drei ungesättigten Lactame Ia–c ebenso wie in den zu Vergleichszwecken neuerdings aufgenommenen IR-Spektren von vier 2-Oxo-*N*-aryl-hexahydroindolen<sup>2)</sup> (I, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>(*o*), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>(*m*), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>(*p*)) finden sich stets Säureamidbande (Amid I-Bande) und Amid III-Bande vor, während die Amid II-Bande erwartungsgemäß fehlt. 2-Oxo-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol (Ia) liegt in kristallisiertem Zustand dimer vor, wie aus dem Vergleich der IR-Spektren in KBr und Chloroform ersichtlich ist. In Chloroformlösung muß nach dem IR-Spektrum das erwartete Gleichgewicht der monomeren mit der dimeren Form vorliegen. Eine Bande bei 3155/cm im KBr-Spektrum, die in Chloroform bei 3210/cm erscheint, entspricht der dimeren (*cis*-verknüpften) Form des ungesättigten Lactams. Die Bande bei 3450/cm tritt in verdünnten Lösungen cyclischer Lactame auf; sie ist für die monomere *cis*-Form typisch. Demnach ist Ia in festem Zustand restlos durch NH-Brücken assoziiert. Dies steht auch in Einklang damit, daß das *N*-Methyl-derivat Ib flüssig ist.

Die Doppelbindungsbanden in den IR-Spektren der ungesättigten Lactame I sollten Aufschluß über die Lage der Doppelbindung im Bicyclus geben. Die vorläufige Annahme bicyclischer Doppelbindungen<sup>2)</sup> von 3a nach 7a hielt weiterer Nachprüfung nicht stand. Drei Stellungen stehen für die Doppelbindung in den Verbindungen I zur Diskussion (Formeln A, B und C):



Formel A mit zum Lactamcarbonyl  $\alpha,\beta$ -ständiger Doppelbindung entspräche dem bekannten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)<sup>6)</sup>. B und C mit  $\beta,\gamma$ - bzw.  $\gamma,\delta$ -ständiger Doppelbindung sind Enamin-lactame (cyclische *N*-Acyl-enamine). Die leichte Rückspaltung von I in Cyclohexanonessigsäure und Amin, wie sie bei den Arylkomponenten studiert wurde<sup>2)</sup>, läßt keine Entscheidung über die Lage der Doppelbindung zu. Da die katalytische Hydrierung in allen Fällen zu einheitlichen Reaktionsprodukten II führt, die, wie gezeigt werden wird, alle die früher<sup>2)</sup> bereits angenommene *cis*-Verknüpfung der Ringe aufweisen, bietet auch sie in ihren Ergebnissen keinerlei Handhabe, die Doppelbindung zu lokalisieren.

In A und C liegt jeweils eine trisubstituierte Doppelbindung vor, während B eine tetrasubstituierte Doppelbindung enthält. Zur Unterscheidung dieser beiden Möglichkeiten bietet sich der IR-Absorptionsbereich zwischen 855 und 805/cm an, wo trisubstituierte Alkene zwei bis drei starke oder mittelstarke Banden zeigen, während in tetrasubstituierten wegen der Abwesenheit von Wasserstoff keine Wasserstoffdeformationsschwingung auftreten kann<sup>7–9)</sup>. Tatsächlich findet man bei unseren sämtlichen ungesättigten Lactamen I jeweils zwei (vereinzelt auch drei) starke bzw. mittelstarke Banden zwischen 855 und 820/cm (Tab.), die bei der Hydrierung zum gesättigten

<sup>6)</sup> J. O. JÍLEK und M. PROTIVA, Chem. Listy 49, 96 [1935], C. A. 50, 845 [1956]; F. A. KUEHL JR., R. P. LINSTAD und B. A. ORKINS, J. chem. Soc. [London] 1950, 2213.

<sup>7)</sup> L. J. BELLAMY, The Infrared Spectra of Complex Molecules, 2. Aufl., S. 34, 51 ff., Methuen & Co. Ltd., London 1958.

<sup>8)</sup> W. OTTING, Spektrale Zuordnungstafel der Infrarot-Absorptionsbanden, Springer-Verlag, Heidelberg 1963.

<sup>9)</sup> P. BLADON, J. M. FABIAN, H. B. HENBEST, H. P. KOCH und G. W. WOOD, J. chem. Soc. [London] 1951, 2402.

Lactam II völlig bzw. weitgehend verschwinden. In den in Chloroform aufgenommenen Spektren wird dieser Bereich eben noch erfaßt, wie der Vergleich mit Spektren von Filmen und KBr-Preßlingen zeigte. Banden der C—H-Deformationsschwingungen bei *m*-Substitution (810—750/cm) und *p*-Substitution (860—800/cm) könnten in dem in Frage stehenden Bereich stören. Tatsächlich liegen aber im KBr-Spektrum die *m*-Banden von I und II ( $R = C_6H_4 \cdot CH_3(m)$ ) bei 768—760/cm, die *p*-Banden ( $R = C_6H_4 \cdot CH_3(p)$ ) bei 821.5—813.5/cm.

Demnach liegt in unseren ungesättigten Lactamen I ein trisubstituierter Typ vor, so daß nur die Formeln A und C in Betracht kommen. Zu deren Unterscheidung könnte evtl. eine der Enamin-Struktur zugeschriebene Bande zwischen 1620 und 1560/cm<sup>10)</sup> herangezogen werden, die nur bei C (ebenso wie bei B) zu erwarten wäre. Sie ist in keinem Falle wahrzunehmen.

Die Doppelbindungsbande, die im trisubstituierten Typ im Bereich um 1670/cm auftritt, ist bei allen Verbindungen I mit der Amid I-Bande verschmolzen. Bei Konjugation mit der Carbonylgruppe, wie in A, würde die C=C-Absorption nach niedrigeren Frequenzen verschoben. Dies ist aber in keinem IR-Spektrum unserer ungesättigten Lactame erkennbar. Wir geben daher Formulierung C den Vorzug.

Die  $\gamma,\delta$ -Stellung der Doppelbindung steht auch in Einklang mit der molaren Extinktion  $\epsilon$  von 9560 im UV-Spektrum von Ia bei  $\lambda_{max}$  213 m $\mu$  (Äthanol). Bei Konjugation der Doppelbindung mit der Carbonylgruppe nach A wäre ein wesentlich höherer Wert zu erwarten. Z. B. zeigt das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton der Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1) eine molare Extinktion  $\epsilon$  von 14 290 bei  $\lambda_{max}$  214 m $\mu$  (Äthanol)<sup>11)</sup>.

#### 2-OXO-*cis*-OCTAHYDROINDOLE

Ebenso wie die entsprechenden *N*-Arylverbindungen I<sup>2)</sup> ließen sich die ungesättigten Lactame Ia—c leicht bei Raumtemperatur mit Platindioxyd/Wasserstoff zu den Dihydroderivaten IIa—c hydrieren. Diese gesättigten Lactame sind wesentlich beständiger als jene, aber etwas hygroskopisch.

II b und II c sind farblose Flüssigkeiten, während II a wegen der Assoziation durch H-Brücken mit einem Schmelzpunkt von 30° kristallisiert. Die für die dimere Form von Ia typische IR-Bande bei 3210/cm ist daher auch im IR-Spektrum von II a in Chloroformlösung neben der NH-Bande der monomeren Form bei 3430/cm zu finden. Amid I- und Amid III-Banden der gesättigten Lactame II unterscheiden sich in ihrer Lage gegenüber den Banden der ungesättigten Lactame I nur wenig.

#### *cis*-OCTAHYDROINDOLE

Die Reduktion der 2-Oxo-*cis*-octahydroindole IIa—c zu den *cis*-Octahydroindolen IIIa—c wurde mit Lithiumalanat in siedender ätherischer Lösung durchgeführt, Bedingungen, die sich früher<sup>2,3)</sup> bereits bewährt hatten. In III a findet man die NH-Absorption eines sek. Amins als Bande von mäßiger Intensität bei 3250/cm in Übereinstimmung mit Beobachtungen bei Pyrrolidin und Piperazin<sup>12)</sup>.

<sup>10)</sup> R. HAFNER und K.-F. BANGERT, Liebigs Ann. Chem. **650**, 98 [1961].

<sup>11)</sup> Eigene Messung.

<sup>12)</sup> I. c. 7), S. 251.

Entsprechend der Regel, wonach bei der katalytischen Hydrierung von Doppelbindungen *cis*-Addition des Wasserstoffs erfolgt, haben s. Zt. BERTHO und KURZMANN<sup>2)</sup> die aus den ungesättigten Lactamen mit vermeintlicher bicyclischer Doppelbindung hervorgegangenen 2-Oxo-*N*-aryl-octahydroindole und die aus diesen durch Reduktion mit Lithiumalanat erhaltenen *N*-Aryl-octahydroindole als *cis*-Verbindungen formuliert. Da hauptsächlich durch die Arbeiten von F. E. KING et al.<sup>13-16)</sup> *cis*- und *trans*-Perhydroindol ebenso wie deren *N*-Methyl-derivate durch stereospezifische Synthesen bzw. Abbau zu konfiguratив sicher bestimmten Verbindungen bekannt geworden sind und durch eine Reihe von Salzen charakterisiert wurden, war jetzt die Möglichkeit gegeben, in zwei Fällen die erhaltenen Perhydroindolbasen durch Vergleich der Schmelzpunkte von Salzen sterisch zuzuordnen. Bei IIIa und IIIb liegen demnach eindeutig *cis*-Formen vor. Eine geringe Abweichung im Schmelzpunkt des Jodmethylats von IIIb fällt nicht ins Gewicht, dies um so weniger, als das aus *cis*-Octahydroindol IIIa bereitete Jodmethylat den etwas höheren Schmelzpunkt bestätigt. Die Addition des Wasserstoffs an die Doppelbindung 7-7a erfolgt demnach so, daß der an 7a addierte Wasserstoff in *cis*-Stellung zum Wasserstoff in 3a zu stehen kommt.

Beim *N*-Benzyl-octahydroindol IIIc sind keine Vergleichsmöglichkeiten gegeben. Aus Analogiegründen wird man ihm und dem gesättigten Lactam IIc, die beide bisher nicht bekannt waren, die *cis*-Konfiguration zuerteilen. Entsprechendes gilt auch für das *N*-Phenyl-octahydroindol<sup>2)</sup> und die vier 2-Oxo-*N*-aryl-octahydroindole<sup>2,17)</sup>.

Die glatte Reduktion von IIa-c zu IIIa-c legte den Gedanken nahe, die ungesättigten Lactame Ia-c unter den gleichen Bedingungen zu den entsprechenden 2.3.3a.4.5.6-Hexahydro-indolen zu reduzieren. Bei der Reduktion von Ia mit Lithiumalanat in Äther bei Raumtemperatur konnte schließlich nach mehr als 60 Stdn. *cis*-Perhydroindol (IIIa) zu 14% erhalten werden. Die Hexahydroindol-Stufe wurde dagegen nicht aufgefunden. Reduktion von Ic mit Lithiumalanat in siedendem Äther ergab nach 7 1/2 Stdn. 36% einer Base, die nach IR-Spektrum, Brechungsindex und Analyse mit *N*-Benzyl-*cis*-octahydroindol (IIIc) identisch war. 40% des Ausgangsmaterials wurden unverändert zurückgewonnen. Die Reduktion von 2-Oxo-*N*-phenyl-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol mit Lithiumalanat in siedendem Äther oder Tetrahydrofuran zu *N*-Phenyl-*cis*-octahydroindol war schon früher BERTHO und KURZMANN<sup>2)</sup> gelungen.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir bestens für die Bereitstellung von finanziellen Mitteln.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden in der üblichen Weise mit geeichtem Thermometer bestimmt. Sie sind unkorrigiert.

Zur Ermittlung der Maximalausbeuten von Ia-c wurden Versuchsreihen von 5 bis 6 Einzelversuchen durchgeführt. Nur der jeweils ergiebigste Versuch wird an dieser Stelle beschrieben.

<sup>13)</sup> R. WILLSTÄTTER, F. SEITZ und J. v. BRAUN, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 385 [1925].

<sup>14)</sup> F. E. KING, J. A. BARLTROP und R. J. WALLEY, J. chem. Soc. [London] **1945**, 277.

<sup>15)</sup> F. E. KING, D. M. BOVEY, K. G. MASON und R. L. ST. WHITEHEAD, J. chem. Soc. [London] **1953**, 250.

<sup>16)</sup> H. BOOTH und F. E. KING, J. chem. Soc. [London] **1958**, 2688.

<sup>17)</sup> Deren *trans*-Formen sind anderweitig zugänglich. Unveröffentlicht.

*2-Oxo-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol (Ia)*: Ein 500-ccm-Standautoklav mit elektrischer Regelheizung, versehen mit einem Glaseinsatz, wurde mit 15.6 g (100 mMol) *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)*<sup>18)</sup> und 120 ccm bei 0° mit *Ammoniak* gesätt. absol. Methanol beschickt. Innerhalb 1 Stde. wurde die Innentemperatur auf 150° gebracht, in weiteren 40 Min. auf 200° gesteigert und dann 20 Min. auf 200–205° gehalten, wobei der Druck maximal 64 at erreichte. Dann wurde die Heizung abgeschaltet und der Autoklav am nächsten Morgen geöffnet. Die Reaktionslösung war rotbraun gefärbt. Etwa 30 ccm Methanol hatten sich außerhalb des Glaseinsatzes kondensiert, enthielten jedoch kein Reaktionsprodukt, sondern nur wenig dunkelbraunes Harz. Man zog *Ammoniak* und Methanol an der Wasserstrahlpumpe ab (Wasserbad), überführte die zurückbleibende, klare, rotbraune, zähe Masse mit Äther in eine Kurzweg-Destillationsapparatur und destillierte nach Abziehen des Äthers i. Hochvak. Der Hauptteil ging bei 120–126°/0.13–0.03 Torr als schwach gefärbter Sirup über, der innerhalb 1 Stde. vollständig durchkristallisierte. Im Destillierkölbchen blieb ein dunkelbraunes Harz zurück, in dem vermutlich ein Polymerisationsprodukt vorliegt. Rohausb. 9.3 g *Ia* (68%), Roh-Schmp. 65–74°.

*Ia* ist sehr leicht löslich in Methanol, Äthanol und Benzol, leicht in Äther und Tetrahydrofuran und löslich in Petroläther, jedoch in Lösung, zumal in unreiner Form, licht- und wärmeempfindlich. Zur Vermeidung größerer Verluste mußten beim Umkristallisieren — am besten aus Tetrahydrofuran (THF) — die heiß gesättigten Lösungen ins Dunkle gestellt werden. Nur die reinen farblosen Kristalle, Platten und viereckige Pyramiden, waren mehrere Monate haltbar, gingen aber öfters auch im Vakuumexsikkator, wenn dieser nicht dunkel gestellt wurde, in eine hellbraune klebrige Masse über. Nach 4maligem Umkristallisieren des Hochvak.-Destillats aus THF schmolz *Ia* scharf bei 115–116°.

$C_8H_{11}NO$  (137.2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.11  
Gef. C 70.25, 69.89, 70.13 H 8.13, 8.14, 8.29 N 10.19

In 4 weiteren Versuchen wurden nach 1stdg. Anheizen auf 150° die Maximaltemperaturen erst nach 2 bis 5 Stdn. erreicht: 54–65% Ausb. Ein Versuch von 2 Stdn. 45 Min. Dauer mit einer Endtemperatur von 236° und einem Enddruck von 220 at ergab nur 40% Ausb.

*2-Oxo-cis-octahydroindol (IIa)*: 13.72 g *Ia* (100 mMol) wurden in 350 ccm Essigester gelöst, mit 0.98 g Platindioxydkatalysator (4.0 mMol) versetzt und bei 20.8–21.8° in einer 1-l-Schüttelbirne hydriert. Nach 6 Stdn. und 15 Min. war die *Wasserstoff*-Aufnahme nur noch sehr gering, und die Hydrierung wurde abgebrochen. *Wasserstoff*verbrauch 2.52 l (ber. für 1 H<sub>2</sub> 2.59 l). Vom Platin wurde abfiltriert und der Essigester, zuletzt i. Vak., auf dem Wasserbad entfernt. Das zurückgebliebene gelbliche Öl wurde durch Hochvak.-Destillation gereinigt. Der Hauptteil ging bei 112–116°/0.12 Torr als farbloses, im Kühlschrank langsam erstarrendes Öl über. Schmp. 30°,  $n_D^{20}$  1.5095, Ausb. 11.33 g *IIa* (81.5%). *IIa* ist etwas hyroskopisch.

$C_8H_{13}NO$  (139.2) Ber. C 69.03 H 9.41 N 10.06 Gef. C 68.89 H 9.28 N 9.93

*cis-Octahydroindol (IIIa)*: 2.79 g *IIa* (20.0 mMol) wurden in 100 ccm absol. Äther gelöst, mit 3.8 g *Lithiumalanat* (100 mMol) versetzt und die Mischung 12–18 Stdn. zum Sieden erhitzt. Überschüss. *Lithiumalanat* wurde unter Kühlung mit Eis/Kochsalz mit 2*n* NaOH zersetzt, der überstehende Äther abgetrennt und die wäbr. Schicht wiederholt mit insgesamt 300 ccm Äther gründlich ausgeschüttelt. Die sich zunächst bildende Emulsion beseitigte man durch starkes Verdünnen mit Wasser. Die vereinigten Ätherauszüge wurden unter Stickstoff über *Magnesiumsulfat* getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde das gelbliche Öl

<sup>18)</sup> Gewinnung nach der Vorschrift von A. DORNOW und E. FLEISCHMANN, Chem. Ber. 88, 1343 [1955].

über eine kurze Widmer-Spirale destilliert. Bei 59°/10 Torr ging der Hauptteil über. Ausb. 1.1 g *IIIa* (44%).  $n_D^{20}$  1.4897 (Lit.: 68–70°/13 Torr<sup>15</sup>), 64–65°/12 Torr<sup>13</sup>), 185.5°/760 Torr<sup>13</sup>);  $n_D^{20}$  1.4892<sup>13</sup>),  $n_D^{19}$  1.4899<sup>15</sup>).

$C_8H_{15}N$  (125.2) Ber. C 76.74 H 12.06 N 11.18 Gef. C 76.87 H 11.95 N 11.43

*Pikrat*: Eine kleine Menge *IIIa* wurde mit überschüss., gesätt. äther. *Pikrinsäure*-Lösung versetzt. Nach einigen Stdn. hatte sich das *Pikrat* vollständig in langen gelben Kristallen abgeschieden. Aus absol. Methanol (2mal) Schmp. 136–137° (Lit.: 137°<sup>15</sup>), 137–138°<sup>13</sup>), 135–137°<sup>19</sup>); Lit.: *Pikrat* der *trans*-Base 147°<sup>15</sup>), 150–152°<sup>16</sup>).

$C_8H_{16}N]C_6H_2N_3O_7$  (354.3) Ber. C 47.46 H 5.12 N 15.81  
Gef. C 47.54, 47.75 H 5.08, 5.10 N 15.74

*Pikrolonat*: Einige Tropfen *IIIa* ergaben mit 10 ccm einer gesätt. Lösung von *Pikrolonsäure* in absol. Äthanol goldgelbe Kristalle, die nach 3 maliger Umkristallisation aus absol. Äthanol bei 220–221° schmolzen (Lit.: 218°<sup>15</sup>); Lit.: *Pikrolonat* der *trans*-Base 234°<sup>15</sup>), 236–237°<sup>16</sup>).

$C_8H_{16}N]C_{10}H_7N_4O_5$  (389.4) Ber. C 55.52 H 5.95 N 17.99  
Gef. C 55.42, 55.70, 55.92 H 6.07, 6.23, 6.20 N 17.67, 17.84

*Umsetzung des cis-Octahydroindols IIIa mit Methyljodid*: Eine Lösung von 0.5 g *IIIa* (4 mMol) in 20 ccm absol. Äther wurde mit einem großen Überschuß (1.5 ccm) *Methyljodid* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. *N-Methyl-cis-octahydroindol-jodmethylat* fiel dabei langsam aus. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Äther führte zu feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 212.5–213° (Lit.: 208°<sup>15</sup>).

$C_{10}H_{20}N]J$  (281.2) Ber. C 42.72 H 7.17 N 4.98 Gef. C 42.95 H 7.32 N 5.01

*2-Oxo-N-methyl-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol (Ib)*: Im bereits erwähnten Autoklaven wurden 15.6 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)* (100 mMol) mit 130 ccm bei 0° mit trockenem *Methylamin* gesätt. absol. Methanol versetzt und 4 1/2 Stdn. erhitzt, wobei im Verlauf von 80 Min. auf 150° aufgeheizt und in weiteren 50 Min. die Temperatur auf 197° gesteigert wurde. Endtemp. 204°, Enddruck 59 at. Am nächsten Morgen wurden aus der hellgelb gefärbten Reaktionslösung *Methylamin* und *Methanol* abgezogen (Wasserbad). Das verbleibende gelbe Öl wurde bis 160°/11 Torr in einer Kurzweg-Destillationsapparatur destilliert. Ausb. 12.9 g *Ib* (85%) als schwach gelb gefärbtes Öl.

Zur Analyse wurde ein Teil des Öles über einer kurzen Widmer-Spirale fraktioniert. Die Hauptfraktion ging bei 68°/0.015 Torr als farblose Flüssigkeit über.  $n_D^{20}$  1.5309.

$C_9H_{13}NO$  (151.2) Ber. C 71.49 H 8.67 N 9.26  
Gef. C 71.39, 71.45 H 8.64, 8.85 N 9.20, 9.63

Aus 3 weiteren Versuchsansätzen ergab sich, daß eine geringfügige Steigerung der Reaktionstemperatur sich bereits sehr nachteilig auf die Ausbeute auswirkte.

*2-Oxo-N-methyl-cis-octahydroindol (IIb)*: 15.21 g *Ib* (100 mMol) wurden in 350 ccm frisch über  $P_2O_5$  dest. Essigester gelöst und mit 0.74 g Platindioxyd bei 20.5–20.8° hydriert. Nach 3 1/2 Stdn. war die *Wasserstoff*-Aufnahme (2.58 l, ber. für 1  $H_2$  2.65 l) beendet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels i. Wasserstrahlvak. ging bei 128–131°/10 Torr *IIb* als wasserhelle Flüssigkeit über.  $n_D^{20}$  1.501, 13.5 g (88%). Im Kolben hinterblieb ein dunkler harziger Rückstand.

$C_9H_{15}NO$  (153.2) Ber. C 70.54 H 9.87 N 9.14 Gef. C 70.16 H 9.77 N 9.08

<sup>19</sup>) B. BELLEAU, J. Amer. chem. Soc. 75, 5765 [1953].

*N-Methyl-cis-octahydroindol (IIIb)*: 6.2 g *Ib* wurden in 125 ccm absol. Äther mit 3.5 g *Lithiumalanat* (90 mMol) 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei *IIIa*. Die Base ging bei 55°/9 Torr als wasserhelle Flüssigkeit über und wurde, da sie zur Verharzung neigt, unter Stickstoff eingeschmolzen. Ausb. 3.9 g *IIIb* (70%),  $n_D^{25}$  1.4749 (Lit.: 57°/9 Torr<sup>15)</sup>).

$C_9H_{17}N$  (139.2) Ber. C 77.63 H 12.30 N 10.06 Gef. C 77.94 H 12.06 N 9.90

*Pikrat*: 0.4 g *IIIb* wurden mit 25 ccm gesätt. methanol. *Pikrinsäure*-Lösung versetzt. Über Nacht war die Abscheidung der braungelben Kristalle beendet. Aus absol. Äthanol (5mal) Schmp. 203–205° (Lit.<sup>15)</sup>: *cis*-Base 204°, *trans*-Base 196°).

$C_9H_{18}N[C_6H_2N_3O_7]$  (368.4) Ber. C 48.91 H 5.47 N 15.21  
Gef. C 49.35 H 5.92 N 15.21, 14.99

*Jodmethylat*: Eine Probe von *IIIb* wurde in 30 ccm absol. Äther mit überschüss. *Methyljodid* versetzt und stehengelassen. Es schieden sich farblose Kristalle ab, die 4mal aus Aceton/Äther umkristallisiert wurden. Schmp. 212–213° (Lit.<sup>15)</sup>: *cis*-Base 208°, *trans*-Base 229°). Misch-Schmp. mit dem Jodmethylat aus *cis*-Octahydroindol (S. 3290) ohne Depression.

$C_{10}H_{20}N[J]$  (281.2) Ber. C 42.72 H 7.17 N 4.98 Gef. C 43.01 H 7.33 N 4.25

*2-Oxo-N-benzyl-2.3.3a.4.5.6-hexahydro-indol (Ic)*: In einem 2-l-Standautoklaven mit Glaseinsatz und elektrischer Regelheizung wurde zu 15.6 g *Cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)* (100 mMol) eine Lösung von 33 ccm *Benzylamin* (300 mMol) in 150 ccm absol. Methanol gegeben. In 2 Stdn. wurde die Temperatur auf 147° gesteigert, wobei nach 45 Min. 100° erreicht wurden; Enddruck 15 at. Methanol und Benzylamin wurden i. Vak. bei 100° und anschließend im Paraffinbad vollständig abgezogen. Aus dem zähen, braunen Rückstand erhielt man bei 148°/0.16 Torr *Ic* als hellgelbe zähe Flüssigkeit. Zum Schutz vor Zersetzung wurde unter weitgehendem Lichtausschluß gearbeitet. Nach Überschichten mit Äther begann das Destillat nach 3 Wochen im Eisschrank durchzukristallisieren. Durch Animpfen war die Kristallisation aller weiteren Destillate nach Überschichten bzw. Anrühren mit Äther leicht zu bewerkstelligen. Die farblosen Kristalle sind im Gegensatz zum Öl beständig, auch an der Luft und bei Tageslicht. Ausb. 20.4 g (90%).  $n_D^{25}$  1.5672–1.5678. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus THF Schmp. 90.5–91°.

$C_{15}H_{17}NO$  (227.3) Ber. C 79.26 H 7.53 N 6.16 Gef. C 79.27 H 7.29 N 6.18

Vier weitere Versuchsansätze mit Maximaltemperaturen von 178 bis 210° lieferten Ausbeuten von 76 bis 88%.

*2-Oxo-N-benzyl-cis-octahydroindol (IIc)*: 18.2 g *Ic* (80.0 mMol) in 350 ccm Essigester wurden wie *Ia* und *b* hydriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde in einer Mikro-Claisen-Apparatur destilliert. Die Hauptfraktion ging ohne nennenswerten Vorlauf bei 118–119°/0.04 Torr als sehr viskose, farblose Flüssigkeit über. Ausb. 17.40 g *IIc* (95%),  $n_D^{25}$  1.5530.

Auch nach nochmaliger Fraktionierung kristallisierte die Substanz nicht. Beim Stehenlassen ihrer Lösungen an der Luft tritt nach etwa 2 Tagen intensive Rosafärbung auf.

$C_{15}H_{19}NO$  (229.3) Ber. C 78.56 H 8.35 N 6.11 Gef. C 78.85 H 8.50 N 6.12

*N-Benzyl-cis-octahydroindol (IIIc)*: In einem 0.5-l-Rundkolben, versehen mit Intensivkühler und einem mit schwarzem Papier umkleideten Tropftrichter, wurden 3.8 g *Lithiumalanat* (100 mMol) in 75 ccm absol. Äther vorgelegt und innerhalb von 1½ Stdn. bei Raumtemperatur eine Lösung von 11.5 g *IIc* (50.0 mMol) in 100 ccm absol. Äther zugetropt. Nach 11½stdg. Sieden wurde unter Eis/Kochsalz-Kühlung vorsichtig mit 2*n* NaOH versetzt, bis



das überschüss. Alanat zerstört war. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und die wäßr. Phase noch 3 mal mit insgesamt 250 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätheranteile wurden unter Stickstoff über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers ging IIIc als wasserhelle ölige Flüssigkeit bei 152–153°/9 Torr über. Ausb. 10.1 g (94%),  $n_D^{20}$  1.5369.

$C_{15}H_{21}N$  (215.3) Ber. C 83.66 H 9.83 N 6.51 Gef. C 83.93 H 9.93 N 6.54

*Reduktion von Ia mit Lithiumalanat:* Zu einer Aufschlammung von 5.4 g *Lithiumalanat* (0.15 Mol) in 75 ccm absol. Äther wurde unter weitgehendem Lichtausschluß und unter Eisbadkühlung innerhalb von 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. eine Lösung von 10.3 g *Ia* (75 mMol) in 175 ccm absol. Äther getropft. Anschließend wurde noch 61 Stdn. bei Raumtemperatur mit einem Magnetrührer gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierte durch Destillation bei 58–60°/9 Torr eine farblose Flüssigkeit: 1.32 g (14%) *cis-Octahydroindol* (IIIa),  $n_D^{20}$  1.4482.

$C_8H_{15}N$  (125.2) Ber. C 76.74 H 12.06 Gef. C 76.22 H 11.93

*Reduktion von Ic mit Lithiumalanat:* 11.35 g *Ic* in 250 ccm absol. Äther wurden mit 2.5 g *Lithiumalanat* (65 mMol) 6 $\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß erhitzt, 13 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend nochmals 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Wie bisher üblich, wurde schließlich ein goldgelber Ätherauszug erhalten, dessen Rückstand destilliert wurde. Bei 107°/0.5 Torr ging eine farblose Flüssigkeit über, identisch mit *N-Benzyl-cis-octahydroindol* (IIIc) (u. a. völlige Übereinstimmung der IR-Spektren).  $n_D^{20}$  1.5398, Ausb. 3.9 g (36%).

$C_{15}H_{21}N$  (215.3) Ber. C 83.66 H 9.83 N 6.51 Gef. C 83.37 H 9.59 N 6.78

Bei der weiteren Destillation bis 167°/0.1 Torr gingen 4.6 g Ausgangsprodukt über.

---