

## GEORG WITTIG und HANS-DIETER FROMMELD

Über gezielte Aldolkondensationen<sup>1)</sup>

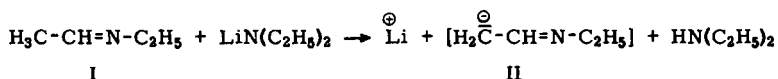
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 25. Juni 1964)

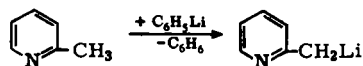
Schiffsche Basen mit zur Carbimino-Gruppe  $\alpha$ -ständigem Wasserstoffatom lassen sich mit geeigneten Basen anionisieren; optimal verläuft die Anionisierung bei Umsetzung von Lithiumdiisopropylamid mit den Aldehydderivaten des Cyclohexylamins. Die resultierenden metallorganischen Verbindungen können in gezielter Aldoladdition mit Ketonen und Aldehyden vereinigt und durch anschließende saure Hydrolyse zu bislang auf diese Art unzugänglichen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden abgewandelt werden. Bei Einwirkung von Alkylhalogeniden auf die metallierten Schiffschen Basen erhält man die entsprechenden C-Alkyl-Derivate.

Wie in der vorausgehenden Mitteilung<sup>2)</sup> berichtet wurde, führt die Umsetzung von Benzophenon mit Lithiumdiäthylamid über drei Stufen zum 3-Hydroxy-3,3-diphenyl-propyliden-äthylamin (IV). Nachdem die erste Stufe einer Hydridübertragung vom metallierten Amin auf das Keton in Modellversuchen geklärt worden war, waren unsere Bemühungen darauf gerichtet, auch die folgenden, zur Schiffschen Base leitenden Schritte in Kontrollansätzen zu sichern, um die Indizienkette zum Beweis zu schließen.

Die im zweiten Schritt anzunehmende Anionisierung des Äthyliden-äthylamins (I)



durch Lithiumdiäthylamid zu II ist mit der von K. ZIEGLER und H. ZEISER<sup>3)</sup> beobachteten Metallierung von  $\alpha$ -Picolin mit Phenyllithium vergleichbar:



Daß diese Untersuchungen nicht auf acyclische  $-\text{N}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ -Systeme ausgedehnt wurden, dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß hier gewöhnlich die Addition des metallorganischen Agens an die  $\text{>C}=\text{N}$ -Gruppe den Vorrang vor der Anionisierung hat<sup>4)</sup>.

Ein von dieser Norm abweichendes Verhalten beobachteten W. F. SHORT und J. S. WATT<sup>5)</sup>, als sie Methylmagnesiumjodid auf Aceton-anil einwirken ließen. Statt

<sup>1)</sup> Kurzmitteil. von G. WITTIG, H.-D. FROMMELD und P. SUCHANEK, *Angew. Chem.* **75**, 978 [1963]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 683 [1963].

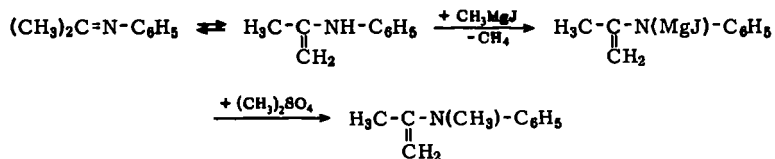
<sup>2)</sup> G. WITTIG und H.-D. FROMMELD, *Chem. Ber.* **97**, 3541 [1964], vorstehend.

<sup>3)</sup> Liebigs *Ann. Chem.* **485**, 174 [1931].

<sup>4)</sup> Vgl. M. BUSCH, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **37**, 2691 [1904]; P. GRAMMATICAKIS, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **207**, 1224 [1938]; R. TIOLLAIS, *Bull. Soc. chim. France* [5] **14**, 959 [1947].

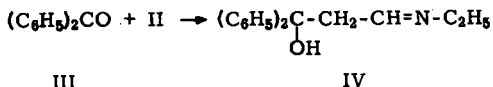
<sup>5)</sup> *J. chem. Soc. [London]* **1930**, 2293.

der Addition an die  $\text{C}=\text{N}$ -Gruppe erfolgte eine Metallierung der Schiffischen Base unter Methan-Entwicklung. Die nachfolgende Umsetzung mit Dimethylsulfat zum isolierten *N*-Methyl-*N*-isopropenyl-anilin erklärten die Autoren mit der Zerewitinow-aktiven Enaminform, auf deren Anwesenheit sie aus refraktometrischen Untersuchungen schlossen<sup>6)</sup>:



Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es nun, das Verhalten der Schiffischen Basen gegenüber *N*-metallierten sekundären Aminen zu prüfen<sup>7)</sup>.

Zu diesem Zweck ließ man zunächst *Lithiumdiäthylamid* bei 0° in Äther 10 Min. auf die äquimolare Menge *Äthyliden-äthylamin* (I) einwirken und fügte dann bei -70° Benzophenon hinzu, wonach das gesuchte *3-Hydroxy-3.3-diphenyl-propyliden-äthylamin* (IV) in 71-proz. Reinausbeute isoliert wurde:



Damit war die Anionisierbarkeit der Schiffischen Base I gesichert und gleichzeitig die gesamte Umsetzung von Benzophenon mit Lithiumdiäthylamid über alle Stufen hinweg zu IV in einer lückenlosen Beweisführung geklärt.

Da sich mit der Anlagerung von II an Benzophenon eine Chance bot, Aldehyde in Form ihrer Schiffischen Basen mit Ketonen in einer Aldoladdition zu vereinigen, wurden zur Anionisierung Schiffischer Basen die optimalen Bedingungen ermittelt, unter denen sich ihre mögliche Selbstaddition weitgehend unterdrücken ließ.

Wie sich herausstellte, bewährte sich *Cyclohexylamin* als Aminkomponente in den Schiffischen Basen am besten. Dies steht im Einklang mit refraktometrisch gestützten Beobachtungen von R. TIOLLAIS<sup>8)</sup>, denen zufolge Schiffische Basen mit verzweigten Alkylsubstituenten am N weniger zur Selbstaddition neigen als solche mit unverzweigten Liganden. Weiterhin wurde als Metallierungsmittel statt Lithiumdiäthylamid aus naheliegenden Gründen das *Lithiumdiisopropylamid* gewählt.

Als man dementsprechend *Äthyliden-cyclohexylamin* mit diesem Amid in Äther bei 0° reagieren ließ und nach 10 Min. bei -70° Benzophenon hinzufügte, erhielt man nach der Hydrolyse die Schiffische Base IV ( $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$  statt  $\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ ) in 92-proz. Ausbeute. Ersetzte man — unter sonst gleichen Versuchsbedingungen — *Äthyliden-cyclohexylamin* durch *Äthyliden-äthylamin* (I), so sank die Ausbeute an Schiffischer Base IV auf 81%, und wurde *Äthyliden-cyclohexylamin* mit Lithiumdiäthylamid metalliert, so erhielt man nach Zugabe des Ketons — wieder bei sonst unveränderten Bedingungen — nur noch 73% des Adduktes IV ( $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$  statt  $\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ ).

<sup>6)</sup> Vgl. dazu N. MAREKOV und N. PETSEV, C. R. Acad. Bulgare Sci. **13**, 47 [1960]; C. A. **55**, 8331 d [1961].

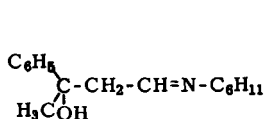
<sup>7)</sup> Vgl. dazu Chem. Ber. **95**, 2377 [1962].

<sup>8)</sup> Bull. Soc. chim. France [5] **14**, 716 [1947].

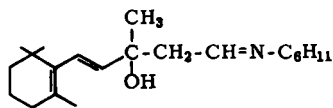
Von Interesse ist, daß Methylithium selbst das Äthyliden-cyclohexylamin in Äther bei  $-70^\circ$  bevorzugt metallierte und sich in nur geringem Ausmaß an die  $>C=N$ -Gruppe anlagerte; denn nach Zugabe von Benzophenon und Hydrolyse konnte man neben *Isopropyl-cyclohexylamin* als Hauptprodukt in 71-proz. Ausbeute das Addukt IV ( $N-C_6H_{11}$  statt  $N-C_2H_5$ ) nachweisen. Dessen Ausbeute stieg auf 89%, als man vor der Zugabe von Methylithium  $1/4$  Äquivalent *Diisopropylamin* zufügte. Hier wird die bereits bekannte<sup>9)</sup> Metallierungsbeschleunigung durch sek. Amine evident.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß die Bedingungen für eine Aldoladdition an Benzophenon dann besonders günstig sind, wenn man die mit Lithiumdiisopropylamid anionisierte Schiffsche Base des Cyclohexylamins einsetzt, lag es nahe, diese neue Methodik auf ihre Verallgemeinerungsfähigkeit hin zu untersuchen. Das war insofern von Bedeutung, als es bislang nicht möglich war, die Aldolkondensation zwischen einem Aldehyd und einem Keton so zu steuern, daß sich die  $\alpha$ - $CH_2$ -Gruppe des Aldehyds mit der Ketocarbonylgruppe vereinigt<sup>10)</sup>. Zunächst noch problematisch erschien die Übertragung auf Methylketone wie *Acetophenon* und  $\beta$ -*Jonon*, da hier damit zu rechnen war, daß das protonaktive  $CO \cdot CH_2$ -System eine Umanionisierung mit der metallierten Schiffschen Base erleidet.

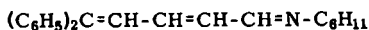
Tatsächlich jedoch lieferten beide Ketone glatt die erhofften Addukte V und VI in je 80-proz. Ausbeute.



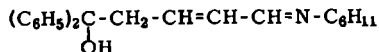
V



VI



VII



VIII

Es handelt sich hier wie bei allen anderen Aldoladdukten um wohl kristallisierte Verbindungen, die jedoch relativ leicht in ihre Ausgangskomponenten zerfallen. An weiteren Beispielen einer gezielten Aldoladdition seien die Umsetzungen von *Benzophenon* mit *Propyliden-* und *n-Butyliden-cyclohexylamin* erwähnt, die ebenfalls in guten Ausbeuten zu den erwarteten Abwandlungsprodukten führten, während das aus  $\beta$ -*Phenyl-zimtaldehyd* und Äthyliden-cyclohexylamin gebildete Addukt beim Aufarbeiten spontan zur Verbindung VII dehydratisiert wurde. Auch das metallierte *Crotyliden-cyclohexylamin* vereinigte sich mit Benzophenon, wobei VIII in einer Ausbeute bis zu 33% erhältlich war<sup>11)</sup>; das bei saurer Hydrolyse von VIII entstehende

<sup>9)</sup> K. ZIEGLER und H. OHLINGER, *Liebigs Ann. Chem.* **495**, 84 [1932]; R. HUISGEN und J. SAUER, *Chem. Ber.* **92**, 192 [1959].

<sup>10)</sup> Vgl. O. BAYER in *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VII/1, S. 76 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

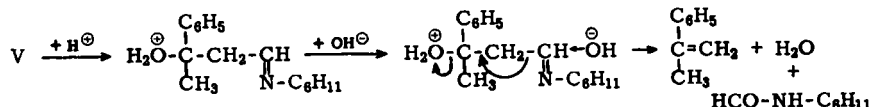
<sup>11)</sup> Wurde das anionisierte *Crotyliden-cyclohexylamin* ohne vorherige Benzophenon-Zugabe hydrolysiert, so konnten nur 12% der Schiffschen Base zurückgewonnen werden, da die während der Metallierung einsetzende Polymerisation zu einer weitgehenden Verharzung führte. Demgegenüber ließ sich *Äthyliden-cyclohexylamin* nach seiner Metallierung und Hydrolyse unverändert zu 76% isolieren.

5.5-Diphenyl-pentadien-(2.4)-al-(1) schmolz bei der Mischprobe mit einem authentischen Präparat<sup>12)</sup> ohne Depression.

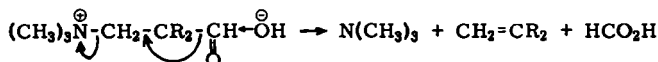
Nach Überwindung einiger anfänglicher Schwierigkeiten, die gewonnenen Schiff-schen Basen in die zugehörigen ungesättigten Aldehyde überzuführen, gelang es, in einer Operation das Wasser und das Amin aus der Schiff-schen Base abzuspalten. Hierbei bewährte sich die Umsetzung in saurem Medium am besten. Die dafür geeignete Wasserdampfdestillation in Anwesenheit von Oxalsäure zur Verseifung empfindlicher Polyen-anile hatten bereits R. KUHN und C. J. O. R. MORRIS<sup>13)</sup> erprobt.

Unter diesen Bedingungen bildete das Addukt IV (N—C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> statt N—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) nahezu quantitativ  $\beta$ -Phenyl-zimtaldehyd, 2-[9-Hydroxy-fluorenyl-(9)]-äthyliden-cyclohexylamin in 79-proz. Ausbeute den Fluorenyliden-acetaldehyd<sup>14)</sup> und weiterhin VII zu 52% das mit dem oben erhaltenen Präparat identische 5.5-Diphenyl-pentadien-(2.4)-al-(1).

Doch die saure Hydrolyse verlief nicht immer einheitlich, wie an einigen charakteristischen Beispielen gezeigt sei. Die Schiff-sche Base V lieferte außer 71% des erwarteten  $\beta$ -Methyl-zimtaldehyds, der über sein Semicarbazon identifiziert wurde<sup>15)</sup>, 19%  $\alpha$ -Methyl-styrol gesicherter Konstitution. Der Kohlenwasserstoff dürfte über eine Fragmentierungsreaktion<sup>16)</sup> entstanden sein, wobei offen gelassen bleibt, ob der Angriff eines Protons am Sauerstoff oder Stickstoff einsetzt. Von beiden Interpretationsmöglichkeiten sei die erste formuliert:



Ein Analogon dazu wäre der von F. NERDEL und D. FRANK<sup>17)</sup> beobachtete Zerfall eines Propionaldehyd-Derivates in 25-proz. Natronlauge:



Ungeklärt ist noch, wieweit eine Fragmentierung die Ausbeute an  $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd bei der Hydrolyse von VI auf 42% herabdrückt. Von dem anfallenden *cis-trans*-Isomerengemisch ließ sich das Semicarbazon des *trans*-Aldehyds in Methanol reinigen und über ein authentisches Präparat<sup>18)</sup> identifizieren.

Die saure Hydrolyse des aus Benzophenon und Propyliden-cyclohexylamin hergestellten 3-Hydroxy-2-methyl-3.3-diphenyl-propyliden-cyclohexylamins lieferte drei Verbindungen; außer 59% an erwartetem  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-zimtaldehyd (IX) und 6% 1.1-Diphenyl-propen-(1), das seine Herkunft einer Fragmentierung verdanken dürfte,

12) G. WITTIG und R. KETHUR, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2078 [1936].

13) Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 853 [1937].

14) G. F. HENNION und B. R. FLECK, J. Amer. chem. Soc. 77, 3253 [1955].

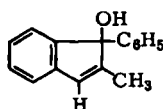
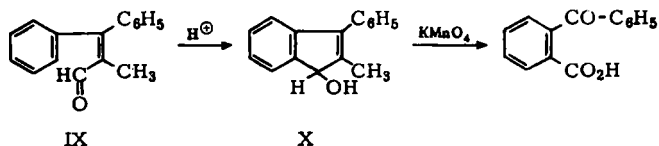
15) J. F. ARENS und D. A. VAN DORP, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 67, 459 [1948]; den von den Autoren erwähnten Zimtgeruch besaß unser Präparat nicht.

16) C. A. GROB, Experientia [Basel] 13, 126 [1957].

17) Angew. Chem. 75, 791 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. 2, 619 [1963]; vgl. D. S. NOYCE, P. A. KING und G. L. WOO, J. org. Chemistry 26, 632 [1961].

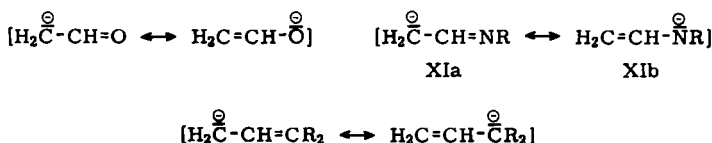
18) Von der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen/Rhein, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

noch das *Carbinol X* vom Schmp. 137–138° in 17-proz. Ausbeute. Daß X nachträglich aus IX entstanden war, zeigte die Abwandlung des isolierten Aldehyds IX zum Carbinol X unter den Bedingungen der Wasserdampfdestillation in Gegenwart von Oxalsäure<sup>19)</sup>:

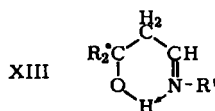
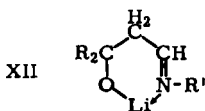


Durch Abbau mit Kaliumpermanganat zur *o*-Benzoyl-benzoesäure konnte die Struktur von X bestätigt werden; das KMR-Spektrum schloß die Konstitution der mit X isomeren Verbindung Xa vom Schmp. 59°<sup>20)</sup> aus. Um die Nebenproduktbildung zu unterdrücken, wurde die aus Benzophenon mit Propyliden-cyclohexylamin bereitete Schiffische Base in Eisessig 1 Min. gekocht, wonach der Aldehyd IX nahezu quantitativ zu isolieren war.

Die Aldoladdition, welche die diskutierten Schiffischen Basen zum Unterschied der entsprechenden freien Aldehyde *gezielt* mit Ketonen eingehen, wird dadurch verständlich, daß deren C=N-Bindung hinsichtlich ihrer Reaktivität eine Mittelstellung zwischen der C=O-Bindung der Aldehyde und der C=C-Bindung der Allylderivate einnimmt:



Die bevorzugte Selbstaddition der Aldehyde im Stadium ihrer Anionisierung ist bei den *metallierten Allylverbindungen*, die sich glatt mit Aldehyden und Ketonen vereinigen<sup>21)</sup>, unterdrückt, während die ebenfalls in guten Ausbeuten verlaufende Anlagerung anionisierter Schiffischer Basen XI an Carbonylverbindungen sehr wahrscheinlich durch eine Innerkomplexbildung gemäß XII gefördert wird.



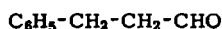
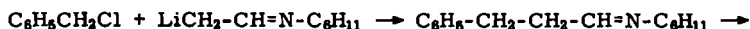
<sup>19)</sup> Über eine analoge Ringschlußreaktion s. R. DE FAZI, Gazz. chim. ital. 54, 996 [1924].

<sup>20)</sup> H. BURTON und C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] 1935, 1156.

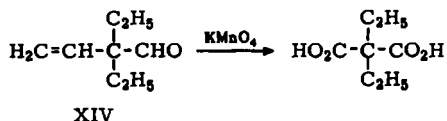
<sup>21)</sup> H. GILMAN und J. H. Mc GLUMPHY, Bull. Soc. chim. France [4] 43, 1322 [1928]; D. SEYFERTH und M. A. WEINER, J. org. Chemistry 24, 1395 [1959].

Die bei der Hydrolyse der Aldoladdukte entstehenden Schiffschen Basen sind gemäß XIII zu formulieren. Auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke weisen die IR-Spektren hin. Ihre in KBr gepreßten Kristallisate zeigen bei 3200–3100/cm und die Lösungen in Chloroform bzw. Benzol bei 3300–3200/cm eine breite Absorptionsbande, die sich auch bei stärkerer Verdünnung nicht änderte; Banden zwischen 3700 und 3400/cm, die eine freie oder einfach intermolekular verbrückte OH-Gruppe anzeigen, traten bei den untersuchten Verbindungen nicht auf.

Die Ladungsverteilung im Sinne der Mesomerie XIa ↔ XIb gibt sich im Verhalten gegenüber *Alkylhalogeniden* zu erkennen. Für beide Möglichkeiten der Alkylierung am Kohlenstoff oder am Stickstoff sind bereits Beispiele aus der Literatur bekannt<sup>22)</sup>. Mit Lithiumdiisopropylamid anionisiertes *Äthyliden-cyclohexylamin* wurde mit Methyljodid, Äthyljodid und Allylbromid jeweils im Molverhältnis 1 : 1 umgesetzt. Man erhielt in 50- bis 70-proz. Ausbeute die C-alkylierten Produkte<sup>23)</sup> Propyliden- und Butyliden-cyclohexylamin sowie Penten-(4)-al-(1)-cyclohexylimin. Die analoge Reaktion mit Benzylchlorid lieferte nach der sauren Hydrolyse Dihydrozimaldehyd in 51-proz. Ausbeute:



Anders verhielt sich die vinyloge Schiffsche Base, das *Crotyliden-cyclohexylamin*, das wie beschrieben bei der Aldoladdition am  $\gamma$ -Kohlenstoff reagierte. Nach der üblichen Metallierung mit Lithiumdiisopropylamid fügte man der ätherischen Lösung Äthyljodid im Molverhältnis 1 : 1 hinzu, isolierte aber statt des erwarteten Aldehyds  $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CHO}$  in 21-proz. Ausbeute die Verbindung XIV, die über ihr 2,4-Dinitro-phenylhydrazon und Semicarbazon charakterisiert wurde. Das IR-Spektrum des unbekannteren Aldehyds zeigte zwei Banden bei 925 und 1000/cm, die für die Anwesenheit einer Vinylgruppe sprachen. Die auf Grund des KMR-Spektrums angenommene Struktur des 2,2-Diäthyl-buten-(3)-als-(1) (XIV) wurde durch oxydativen Abbau zur Diäthylmalonsäure bewiesen:



Die Beantwortung der Frage, warum bei der Alkylierung das negativierte  $\alpha$ -Kohlenstoffatom bevorzugt reagierte, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

<sup>22)</sup> C-Alkylierung: K. ZIEGLER und H. ZEISER, I. c.<sup>3)</sup>; N-Alkylierung: W. F. SHORT und J. S. WATT, I. c.<sup>5)</sup>.

<sup>23)</sup> Nach Abschluß dieser Untersuchungen erschien eine Publikation von G. STORK und S. R. DOWD, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2178 [1963], wonach mit Äthylmagnesiumbromid metallierte Schiffsche Basen nach Umsetzung mit Alkylhalogeniden ebenfalls C-alkylierte Produkte lieferten.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A) *Metallierung Schiffscher Basen des Acetaldehyds und nachfolgende Umsetzung mit Benzophenon*

Zur Bereitung der *Schiffschen Basen*<sup>24)</sup> wurde zu 1 Mol des *Amins* bei  $-20^{\circ}$  unter kräftigem Rühren langsam 1 Mol *Aldehyd* getropft. Nach 1stdg. Stehenlassen bei  $-20^{\circ}$  trocknete man mit 5 g Natriumsulfat, trennte bei Raumtemperatur die organische Phase ab und fügte wasserfreies Natriumcarbonat hinzu. Die gebildeten Schiffschen Basen wurden über eine 30-cm-Kolonne (Füllung mit V2A-Spiralen) fraktioniert und vor Gebrauch destilliert.

*Äthyliden-äthylamin (I) und Lithiumdiäthylamid*: Zu einer Lösung von 25 mMol *Lithiumdiäthylamid* (bereitet aus je 25 mMol Diäthylamin und Methyllithium) in 49 ccm Äther (alle Operationen unter Stickstoff) fügte man bei  $0^{\circ}$  25 mMol *Äthyliden-äthylamin (I)* vom Sdp.<sub>750</sub> 47.5–48.5° in 20 ccm absol. Äther (Gilman-Test erst jetzt positiv)<sup>25)</sup>. Nach 10 Min. Stehenlassen bei  $0^{\circ}$  wurden bei  $-70^{\circ}$ <sup>26)</sup> 25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther zugetropft, die Mischung wurde nach 24stdg. Belassen bei Raumtemperatur auf  $0^{\circ}$  gekühlt und mit Wasser zersetzt. — Die Aufarbeitung der Ätherphase, in der das Aldoladdukt IV zum größten Anteil suspendiert vorlag, lieferte 71% an *3-Hydroxy-3.3-diphenyl-propyliden-äthylamin (IV)* vom Schmp. 124–125° (aus Benzin 60–70°); Misch-Schmp. mit Vergleichspräparat<sup>7)</sup> ohne Depression.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO (253.4) Ber. C 80.59 H 7.56 N 5.53 Gef. C 80.86 H 7.77 N 5.52

*Äthyliden-cyclohexylamin und Lithiumdiäthylamid*: Die mit 25 mMol *Äthyliden-cyclohexylamin* vom Sdp.<sub>12</sub> 47–48° wie oben durchgeführte Umsetzung lieferte 73% *3-Hydroxy-3.3-diphenyl-propyliden-cyclohexylamin (IV, N–C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> statt N–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)* vom Schmp. 127–128°.

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO (307.4) Ber. C 82.04 H 8.20 N 4.56 Gef. C 82.03 H 8.18 N 4.85

Zur Prüfung der Beständigkeit wurden 6.1 g der Schiffschen Base bei  $10^{-3}$  Torr auf 150° (Badtemperatur) erhitzt, wobei 3.3 g *Benzophenon* (90%) vom Sdp.<sub>0.001</sub> 87–90° übergangen, Schmp. und Misch-Schmp. 45–46°. In der Kühlfalle kondensierten 2.3 g einer Flüssigkeit, die bei der fraktionierten Destillation 1.7 g *Äthyliden-cyclohexylamin* (68%) vom Sdp.<sub>12</sub> 45–47°,  $n_D^{20}$  1.4568, ergaben; Identifizierung über dessen IR-Spektrum.

*Äthyliden-cyclohexylamin und Lithiumdiisopropylamid*: *Lithiumdiisopropylamid* wurde analog zum Lithiumdiäthylamid aus Diisopropylamin und Methyllithium bereitete und ebenso mit *Äthyliden-cyclohexylamin* und *Benzophenon* umgesetzt. Man isolierte 92% des *Aldoladduktes IV (N–C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> statt N–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)* vom Schmp. 127–128° (Mischprobe).

*Äthyliden-cyclohexylamin und Methyllithium*: In eine Lösung von 25 mMol *Äthyliden-cyclohexylamin* in 50 ccm absol. Äther rührte man bei  $-70^{\circ}$  25 mMol *Methyllithium* in 25 ccm Äther ein, ließ innerhalb 1 Stde. auf  $0^{\circ}$  auftauen (der Gilman-Test zeigte die charakteristische Rotfärbung wie mit II, N–C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> statt N–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und fügte bei  $-70^{\circ}$  25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther hinzu. Nach 24stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur lieferte der Ansatz 71% reines *Aldoladdukt IV (N–C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> statt N–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)* vom Schmp. 127–128°

<sup>24)</sup> R. TIOLLAIS, Bull. Soc. chim. France [5] 14, 708 [1947].

<sup>25)</sup> Während die metallierten sek. Amine auf den Gilman-Test, H. GILMAN und F. SCHULZE, J. Amer. chem. Soc. 47, 2002 [1925], nicht ansprachen, färbten sich die angetesteten Schiffschen Basen nach Zusatz einiger Tropfen Jod in Eisessig tief weinrot. Hatte man der Reaktionsmischung zuvor Benzophenon hinzugesetzt, fiel der Test erwartungsgemäß negativ aus.

<sup>26)</sup> Oberhalb von  $-20^{\circ}$  fiel schon während der Zugabe von Benzophenon ein Niederschlag aus, der eine gute Durchmischung erschwerte.

(Mischprobe); anschließende Extraktion der Petroläthermutterlauge mit Salzsäure und Verjagen des Solvens ergaben 24% Benzophenon vom Schmp. 44–46° (Mischprobe). Der salzsaure Auszug wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert; aus der Ätherphase isolierte man 0.4 g unreines *Isopropyl-cyclohexylamin* vom Sdp.<sub>12</sub> 60–65°, dessen *Pikrat* nach Umkristallisation aus Wasser bei 139–141° schmolz (Misch-Schmp. mit einem durch Reduktion von Isopropyliden-cyclohexylamin<sup>27)</sup> mit Lithiumalanat erhaltenen Präparat ohne Depression).

*n*-Butyliden-cyclohexylamin und Lithiumdiisopropylamid

Nach der Metallierung von 25 mMol *n*-Butyliden-cyclohexylamin vom Sdp.<sub>12</sub> 85–86°<sup>28)</sup> mit Lithiumdiisopropylamid wie oben setzte man bei –70° 25 mMol Benzophenon in 25 ccm absol. Äther hinzu und isolierte nach der üblichen Aufarbeitung 71% 3-Hydroxy-2-äthyl-3.3-diphenyl-propyliden-cyclohexylamin vom Schmp. 104–105° (aus Petroläther (40°)).

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO (335.5) Ber. C 82.34 H 8.71 N 4.18 Gef. C 82.45 H 8.79 N 4.32

Anhang: Metalliertes Äthyliden-cyclohexylamin und β-Phenyl-zimtaldehyd

5 mMol mit Lithiumdiisopropylamid metalliertes Äthyliden-cyclohexylamin in 20 ccm Äther wurden bei –70° mit 5 mMol β-Phenyl-zimtaldehyd vom Schmp. 46–47°<sup>12)</sup> in 10 ccm absol. Äther vereinigt. Nach Auftauen und 2stdg. Stehenlassen bei 20° wurde bei 0° hydrolysiert. Die Aufarbeitung lieferte 91% 5.5-Diphenyl-pentadien-(2.4)-al-(1)-cyclohexylimin (VII) vom Schmp. 169–170° (aus Äther/Petroläther (40°) (1:1) unter Aktivkohlezusatz).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N (315.5) Ber. C 87.57 H 7.99 N 4.44 Gef. C 87.65 H 8.02 N 4.50

B) Gezielte Aldolkondensationen

*β*-Phenyl-zimtaldehyd: 1.54 g des nach S. 3554 dargestellten 3-Hydroxy-3.3-diphenyl-propyliden-cyclohexylamins (IV, N–C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> statt N–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) wurden mit 10 g Oxalsäure der Wasserdampfdestillation unterworfen. Man isolierte 99% β-Phenyl-zimtaldehyd vom Schmp. 42–44°, aus Petroläther (40°) Schmp. 46–47°; Reinausb. 85% (Mischprobe mit Vergleichspräparat<sup>12)</sup>).

*β*-Methyl-zimtaldehyd: Zu 25 mMol Lithiumdiisopropylamid (bereitet aus Diisopropylamin und Methylolithium) in 50 ccm Äther (Gilman-Test negativ) ließ man bei 0° 25 mMol Äthyliden-cyclohexylamin in 20 ccm absol. Äther tropfen und fügte nach 10 Min. (Gilman-Test weinrot) bei –70° 25 mMol Acetophenon in 20 ccm absol. Äther hinzu (alle Operationen unter Stickstoff). Nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Mischung bei 0° hydrolysiert. Die Ätherphase lieferte 79% Aldoladdukt V vom Schmp. 60–61° (aus Petroläther (40°)), das bei Raumtemperatur nur einige Tage unverändert blieb.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO (245.4) Ber. C 78.32 H 9.46 N 5.72 Gef. C 78.47 H 9.14 N 5.69

V zerfiel bei 40° (Badtemperatur) und 10<sup>–2</sup> Torr in Acetophenon (71% vom Sdp.<sub>12</sub> 81–83°, Charakterisierung über sein Phenylhydrazon) und Äthyliden-cyclohexylamin (48% vom Sdp.<sub>12</sub> 45–47°, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4562; Charakterisierung durch IR-Spektrum).

Das aus einem 100-mMol-Ansatz nach der Hydrolyse entstandene und noch in der Ätherphase befindliche Aldoladdukt V wurde nach Abtrennen der wäßrigen Schicht zusammen mit 63 g (0.5 Mol) Oxalsäure und ca. 200 ccm Wasser 5 Min. kräftig geschüttelt und mit Wasserdampf destilliert. Nach Sättigen des Destillates mit Natriumchlorid und Ausäthern (Trocknen über Natriumsulfat) zog man das Solvens über eine 12-cm-Vigreux-Kolonnen ab und erhielt

<sup>27)</sup> D. G. NORTON, V. E. HAURY, F. C. DAVIS, L. J. MITSCHELL und S. A. BALLARD, J. org. Chemistry 19, 1054 [1954].

<sup>28)</sup> A. SKITA und G. PFEIL, Liebigs Ann. Chem. 485, 152 [1931]; A. SKITA und C. WULFF ebenda 453, 190 [1927].



bei anschließender Fraktionierung 22%  $\alpha$ -Methyl-styrol vom Sdp.<sub>14</sub> 54–55° und 65%  $\beta$ -Methyl-zimtaldehyd vom Sdp.<sub>13</sub> 125–130°<sup>29)</sup>. Eine Fraktion mit  $n_D^{20}$  1.5760 wurde analysiert.

$C_{10}H_{10}O$  (146.2) Ber. C 82.22 H 6.90 Gef. C 82.00 H 6.59

Semicarbazon: Schmp. 208–210°<sup>15)</sup> (aus Methanol).

$C_{11}H_{13}N_3O$  (203.2) Ber. C 65.01 H 6.45 N 20.68 Gef. C 64.89 H 6.44 N 20.96

Das  $\alpha$ -Methyl-styrol war gaschromatographisch rein,  $n_D^{20}$  1.5384<sup>30)</sup>.

$C_9H_{10}$  (118.2) Ber. C 91.47 H 8.53 Gef. C 91.46 H 8.41

$\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd: Nach Metallierung von 25 mMol Äthyliden-cyclohexylamin mit Lithiumdiisopropylamid in der oben beschriebenen Weise tropfte man bei –70° 25 mMol frisch dest.  $\beta$ -Jonon<sup>31)</sup> vom Sdp.<sub>12</sub> 132–133°,  $n_D^{20}$  1.5181, in 20 ccm absol. Äther zu und hydrolysierte die Mischung bei 0° nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur. Das nach dem Ausäthern und Verjagen des Solvens erhaltene, zersetzliche Aldoladdukt VI schmolz aus Petroläther (40°) bei 46–47°; Ausb. 80%; Aufbewahren im Kühlschrank.

$C_{21}H_{35}NO$  (317.5) Ber. C 79.44 H 11.11 N 4.41 Gef. C 79.46 H 11.34 N 4.64

Ein mit 100 mMol  $\beta$ -Jonon durchgeführter Ansatz wurde bei 0° mit 200 ccm 20-proz. Essigsäure angesäuert, wobei die Farbe von Gelb nach Rot umschlug. Nach 20 stdg. Schütteln der Mischung bei Raumtemperatur behandelte man die Ätherphase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und erhielt nach Entfernen des Äthers und anschließender Hochvakuumdestillation ( $10^{-3}$  Torr– $10^{-4}$  Torr) folgende Fraktionen:

1) 95–115° 1.76 g, 2) 115–120° 9.15 g und 3) 120–123° 1.98 g.

Frakt. 1) erwies sich laut IR-Spektrum (Banden bei 1225 bzw. 1105 und 1200/cm) als ein Gemisch von  $\beta$ -Jonon und  $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd; Frakt. 2) war reiner  $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd,  $n_D^{20}$  1.5554, Ausb. 42%.

$C_{15}H_{22}O$  (218.4) Ber. C 82.52 H 10.16 Gef. C 82.52 H 10.16

Das Semicarbazon schmolz nach Umkristallisation aus Methanol allein und in Mischung mit dem Semicarbazon des *trans*- $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyds<sup>18)</sup> bei 190–192.5°.

$C_{16}H_{25}N_3O$  (275.4) Ber. C 69.78 H 9.15 N 15.26 Gef. C 69.63 H 9.12 N 15.22

Die oben erhaltene 3. Frakt. bestand aus weniger reinem  $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd (Auf-treten einer zusätzlichen Bande bei 1770/cm im IR-Spektrum).

$\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-zimtaldehyd (IX): Die wie oben durchgeführte 25 mMol-Umsetzung von Benzophenon mit metalliertem Propyliden-cyclohexylamin<sup>28)</sup> lieferte 91% 3-Hydroxy-2-methyl-3,3-diphenyl-propyliden-cyclohexylamin vom Schmp. 82–83° (aus Petroläther (40°)).

$C_{22}H_{27}NO$  (321.5) Ber. C 82.20 H 8.47 N 4.36 Gef. C 82.31 H 8.37 N 4.43

Eine Lösung von 1.0 g Aldoladdukt in 10 ccm Eisessig wurde aufgeköcht und der beim Verdünnen mit Wasser ausfallende  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-zimtaldehyd (IX) aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert; Schmp. 96–97°, Ausb. 89%.

$C_{16}H_{14}O$  (222.3) Ber. C 86.45 H 6.35 Gef. C 86.62 H 6.62

<sup>29)</sup> Die Schlierenbildung und Änderung des Brechungsindex des Destillates ( $n_D^{20}$  1.5652 bis 1.5937) sprechen für das Vorliegen eines *cis-trans*-Isomeren-Gemisches.

<sup>30)</sup> K. AUWERS, W. A. ROTH und F. EISENLOHR, Liebigs Ann. Chem. 373, 267 [1910].

<sup>31)</sup> Der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen/Rhein, sei für die Überlassung des Präparates gedankt.

*Semicarbazon*<sup>27)</sup>; Schmp. 212—214° (aus Methanol).

$C_{17}H_{17}N_3O$  (279.4) Ber. C 73.09 H 6.13 N 15.04 Gef. C 72.94 H 6.40 N 15.19

4 g *Aldoladdukt* wurden mit 20 g *Oxalsäure* der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im Kühler kristallisierten farblose Nadeln des *2-Methyl-1-phenyl-indenol-(3)* (X), Schmp. 137—138° (0.28 g aus Petroläther (40°)).

$C_{16}H_{14}O$  (222.3) Ber. C 86.45 H 6.35 Gef. C 86.20 H 6.49

Die Mutterlauge und die Ätherphase des Wasserdampfdestillates wurden von den Solventien befreit und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert; man erhielt 1.53 g  $\alpha$ -*Methyl- $\beta$ -phenyl-zimtaldehyd* (IX) vom Schmp. 98—99°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 30 mg X vom Schmp. 137—138° (aus Petroläther (40°)) isoliert.

Zum Strukturbeweis wurden 0.19 g X mit alkalischer *Kaliumpermanganat*-Lösung in Wasser behandelt, das überschüss. Oxydationsmittel wurde mit Wasserstoffperoxyd zerstört und die Lösung vom Mangandioxyd filtriert. Nach dem Ansäuern und Ausäthern erhielt man 105 mg *o-Benzoyl-benzoessäure* vom Schmp. 129—130° (aus Xylo); Mischprobe mit einem Vergleichspräparat<sup>32)</sup>.

In einem dritten Ansatz wurden 4.0 g *Aldoladdukt* mit 100 ccm 2n  $H_2SO_4$  versetzt und mit Wasserdampf behandelt. Die Ätherphase des Wasserdampfdestillates wurde nach dem Trocknen eingengt und nach Zusatz von 10 g neutralem Aluminiumoxyd (Merck) vom Solvens befreit. Beim Eluieren des Rückstandes über 200 g Aluminiumoxyd mit Cyclohexan erhielt man 0.14 g *1.1-Diphenyl-propen-(1)* vom Schmp. 51—51.5° (Mischprobe mit einem Vergleichspräparat<sup>33)</sup>), mit Benzol/Äther (1:1) noch 0.18 g eines Benzophenon-haltigen Öles, 1.63 g  $\alpha$ -*Methyl- $\beta$ -phenyl-zimtaldehyd* (IX) vom Schmp. 96—97° (Mischprobe) und mit Benzol/Äther/Methanol (50:50:1) 5 mg *2-Methyl-1-phenyl-indenol-(3)* (X) vom Schmp. 133—135°, das aus Benzin (60—70°) bei 137—138° schmolz (Mischprobe).

*5.5-Diphenyl-pentadien-(2.4)-al-(1)*: Eine Lösung von 25 mMol *Crotyliden-cyclohexylamin* vom Sdp.<sub>0.01</sub> 33—35°<sup>28)</sup> und Schmp. 6—7° in 20 ccm absol. Äther ließ man bei —20° zu 25 mMol Lithiumdiisopropylamid in 50 ccm Äther fließen und gab nach 30 Min. bei —70° 25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther hinzu. Nach dem Auftauen innerhalb von 2 Stdn. (kein Niederschlag) und nach 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde der Ansatz bei 0° hydrolysiert, das sich abscheidende *5-Hydroxy-5.5-diphenyl-penten-(2)-al-(1)-cyclohexylimin* (VIII) (3.05 g vom Schmp. 150—152°) abgesaugt und zusammen mit dem aus der Mutterlauge isolierten Addukt VIII aus Ligroin (90—100°) umkristallisiert; Schmp. 156 bis 157°, Ausb. 33%.

$C_{23}H_{27}NO$  (333.5) Ber. C 82.84 H 8.16 N 4.20 Gef. C 83.04 H 8.34 N 4.39

Nach der Wasserdampfdestillation von 1.0 g *Addukt VIII* in Gegenwart von 20 g *Oxalsäure* ätherte man das Destillat aus und isolierte nach Verjagen des Äthers und Anreiben des Rückstandes mit Petroläther (40°) 52% *5.5-Diphenyl-pentadien-(2.4)-al-(1)* vom Schmp. 68—69.5° (aus Petroläther (40°) und Methanol), Misch-Schmp. mit Vergleichspräparat<sup>12)</sup> ohne Depression.

*Fluorenyliden-acetaldehyd*: Beim Zutropfen einer Lösung von 25 mMol *Fluorenon* in 25 ccm absol. Äther zu 25 mMol metalliertem *Äthyliden-cyclohexylamin* in 50 ccm Äther bei —70° verschwand die gelbe Farbe sofort. Nach 6stdg. Stehenlassen und Hydrolyse bei 0°

<sup>32)</sup> C. FRIEDEL und J. M. CRAFTS, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 86, 1368 [1878].

<sup>33)</sup> A. KLAGES, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 2646 [1902].

erhielt man 72% 2-[9-Hydroxy-fluorenyl-(9)]-äthyliden-cyclohexylamin in farblosen Kristallen vom Schmp. 101–102° (Zers.) (aus Äther).

$C_{21}H_{23}NO$  (305.4) Ber. C 82.58 H 7.59 N 4.59 Gef. C 82.32 H 7.55 N 4.85

1.53 g des Aldoladduktes wurden mit 10 g Oxalsäure in 50 ccm Wasser einige Min. zum Sieden erhitzt, der erstarrende Fluorenyliden-acetaldehyd wurde abgesaugt und aus Petroläther (40°) umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 116–117°, Ausb. 79%.

$C_{15}H_{10}O$  (206.3) Ber. C 87.35 H 4.89 Gef. C 87.35 H 4.84

Zimtaldehyd: Nach Umsetzung von 25 mMol metalliertem Äthyliden-cyclohexylamin mit 25 mMol frisch destilliertem Benzaldehyd bei –70° erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung 94% 3-Hydroxy-3-phenyl-propyliden-cyclohexylamin vom Schmp. 79–80° (aus Petroläther (40°)).

$C_{15}H_{21}NO$  (231.4) Ber. C 77.88 H 9.15 N 6.06 Gef. C 78.01 H 9.42 N 6.34

Nach Umsetzung von 250 mMol metalliertem Äthyliden-cyclohexylamin in 350 ccm Äther mit 250 mMol Benzaldehyd bei –20° ließ man die Mischung 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und zersetzte sie dann bei –50° mit 250 ccm 20-proz. Schwefelsäure. Nach Überreiben des Zimtaldehyds mit Wasserdampf sättigte man das Destillat mit Natriumchlorid und ätherte aus. Ausb. 77%, Sdp.<sub>12</sub> 117–120°,  $n_D^{20}$  1.6220. Phenylhydrazon: Schmp. 167–168° (aus Methanol) (Mischprobe).

### C) Alkylierung von metallierten Schiffischen Basen

Mit Lithiumdiisopropylamid metalliertes Äthyliden-cyclohexylamin und Methyljodid: Zu 25 mMol metalliertem Äthyliden-cyclohexylamin in 48 ccm Äther ließ man bei 25° 25 mMol Methyljodid in 20 ccm absol. Äther tropfen, wobei die Partner heftig reagierten. Nach 24 Stdn. schüttelte man die Mischung mit Wasser aus und erhielt aus der Ätherphase bei Destillation über eine 12-cm-Vigreux-Kolonnen 51% Propyliden-cyclohexylamin vom Sdp.<sub>12</sub> 62–63°;  $n_D^{20}$  1.4560. — Zur Charakterisierung wurde die Schiffische Base mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in Phosphorsäure zum 2.4-Dinitro-phenylhydrazon des Propionaldehyds umgesetzt<sup>34</sup>; Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat 155–156°.

Alkylierung mit Äthyljodid: Ausb. 69% n-Butyliden-cyclohexylamin vom Sdp.<sub>12</sub> 80–82°,  $n_D^{20}$  1.4559.

Alkylierung mit Allylbromid: Ausb. 60% Penten-(4)-al-(1)-cyclohexylimin vom Sdp.<sub>12</sub> 98–100°. 2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 119.5–120°<sup>35</sup>.

$C_{11}H_{12}N_4O_4$  (264.3) Ber. C 50.00 H 4.58 N 21.20 Gef. C 50.28 H 4.53 N 21.43

Alkylierung mit Benzylchlorid: Die analog mit Benzylchlorid behandelte Ätherlösung der metallierten Schiffischen Base wurde auf Eis gegossen, mit 100 ccm 2n HCl versetzt und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Man isolierte 51% Dihydrozimtaldehyd vom Sdp.<sub>12</sub> 102–104°;  $n_D^{20}$  1.5240. Dessen 2.4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 158–159° (aus Methanol) und Oxim vom Schmp. 102–103° (aus verd. Methanol) ergaben mit Vergleichspräparaten keine Schmelzpunktsdepression.

Metalliertes Crotyliden-cyclohexylamin und Äthyljodid: Zu 100 mMol Crotyliden-cyclohexylamin ließ man nach Metallierung mit 100 mMol Lithiumdiisopropylamid in 200 ccm

<sup>34</sup>) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. II, S. 448, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

<sup>35</sup>) C. D. HURD und M. A. POLLACK, J. Amer. chem. Soc. 60, 1905 [1938].

Äther bei 20° unter Rühren 100 mMol Äthyljodid tropfen, säuerte die Mischung nach 24 Stdn. mit 200 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an und unterwarf sie der Wasserdampfdestillation. Man isolierte 21% 2.2-Diäthyl-buten-(3)-al-(1) (XIV) vom Sdp.<sub>24</sub> 54–55°;  $n_D^{20}$  1.4344. Das Gaschromatogramm zeigte eine 10-proz. Verunreinigung.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 130–131° (aus Methanol).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (306.3) Ber. C 54.89 H 5.92 N 18.29 Gef. C 54.85 H 6.01 N 18.37

Semicarbazon: Schmp. 187–189° (aus verd. Methanol).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (183.3) Ber. C 58.99 H 9.35 N 22.93 Gef. C 58.97 H 9.17 N 22.82

Zur Oxydation wurden 0.8 g 2.2-Diäthyl-buten-(3)-al-(1) (XIV) mit einer 4-proz., mit Kaliumpermanganat gesätt. Natriumcarbonat-Lösung<sup>36)</sup> geschüttelt und am nächsten Tag 30 Min. auf 70° erwärmt. Nach Reduktion des überschüss. Kaliumpermanganats mit Wasserstoffperoxyd und nach Filtration der Lösung vom Mangandioxyd säuerte man an und ätherte aus. Man erhielt 0.33 g Diäthylmalonsäure vom Schmp. 126–126.5° (aus Benzol und Chloroform); Mischprobe mit einem Vergleichspräparat.

<sup>36)</sup> Vgl. R. KUHN, A. WINTERSTEIN und L. KARLOVITZ, *Helv. chim. Acta* **12**, 64 [1929].