

Hans R. Hensel

Aminale heterocyclischer α -Aldehyde

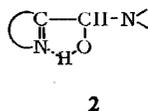
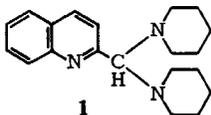
Aus dem Farbenforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 19. August 1965)

Bei acht heterocyclischen α -Aldehyden wird die unterschiedliche Aminalisierungstendenz zur Basizität des Heterocyclus in Beziehung gebracht. Pyrrol-aldehyd-(2) bildet ebenso wie Benzimidazol-aldehyd-(2) cyclische Aminale mit zentralem Piperazinring. Dagegen versagen Indol-aldehyd-(2), Indol-aldehyd-(3) und Indazol-aldehyd-(3) bei den nucleophilen Reaktionen der Aminalisierung und Benzoinkondensation.

In der aliphatischen Reihe gelten Aminale¹⁾ seit *Mannich*²⁾ als Vorprodukte der Enamine. In der Reihe aromatischer und heterocyclischer Aldehyde wurden neben den Aminalen auch Halbaminale isoliert³⁾. Benzaldehyd liefert mit Dimethylamin⁴⁾ und Piperidin⁵⁻⁷⁾ die entsprechenden Aminale. Benzyliden-dipiperidin kristallisiert beim Vereinigen der Komponenten. Unter verschärften Bedingungen (48 Std. bei 110°) entsteht dagegen über Enamin-Zwischenstufen 3,5-Dibenzyl-pyridin^{8,9)}.

Bei den acht untersuchten heterocyclischen α -Aldehyden haben wir, je nach Konstitution des Heterocyclus, deutliche Unterschiede in der Bildungsweise der Aminale beobachtet. Während sich die Aldehyde der Benzthiazol-, Indazol- und Indolreihe gar nicht umsetzen, bilden 1-Methyl-benzimidazol-aldehyd-(2)¹⁰⁾ und Pyridin-aldehyd-(2)¹¹⁾ beim Vereinigen der Komponenten in Äther kristalline Halbaminale. Ein Aminal (1) konnten wir nur aus dem Chinolin-aldehyd-(2) durch Umsetzung mit Piperidin erhalten. Die Bevorzugung der Halbaminale läßt darauf schließen, daß diese in einer durch Wasserstoffbrücken stabilisierten Form (2) vorliegen.



1) Die Gruppenbezeichnung „Aminale“ ist 1956 in Analogie zu den Acetalen und Mercapatalen von *H. Böhme* vorgeschlagen worden: *Angew. Chem.* **68**, 224 (1956); vgl. *Chem. Ber.* **92**, 1608 (1959).

2) *C. Mannich* und *H. Davidsen*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 2106 (1936).

3) *Methoden der Organ. Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 73, Georg Thieme, Stuttgart 1958.

4) *S. V. Lieberman*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1114 (1955).

5) *W. Laun*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **17**, 679 (1884).

6) *W. Dilthey* und *B. Stallmann*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **62**, 1603 (1929).

7) *E. Staple* und *E. C. Wagner*, *J. org. Chemistry* **14**, 559 (1949).

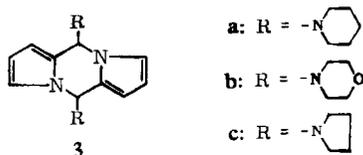
8) *E. P. Burrows*, *R. F. Hutton* und *W. D. Burrows*, *J. org. Chemistry* **27**, 316 (1961).

9) *W. D. Burrows* und *E. P. Burrows*, *J. org. Chemistry* **28**, 1180 (1962).

10) *H. R. Hensel*, *Chem. Ber.* **98**, 1325 (1965).

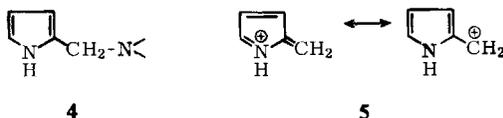
11) *R. Kuhn* und *H. R. Hensel*, *Chem. Ber.* **86**, 1341 (1953).

Die erstmals am Benzimidazol-aldehyd-(2) beobachtete Bildung cyclischer Aminale¹⁰⁾ konnten wir neuerdings auch in der Pyrrolreihe feststellen: Pyrrol-aldehyd-(2) liefert mit sekundären Aminen kristalline, als 2:2-Kondensationsprodukte definierte cyclische Aminale (3). Anders als beim Benzimidazol-aldehyd-(2) setzen sich

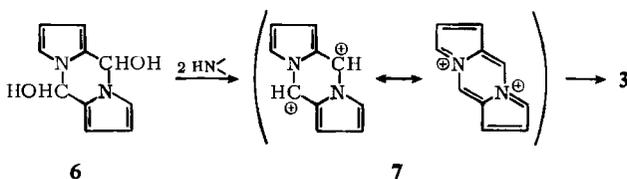


aber nur Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin um, die sich durch eine hohe Nucleophilie auszeichnen. Die in der Benzimidazolreihe gelungene hydrierende Spaltung der Aminale zu den entsprechenden Aminomethyl-Derivaten führte hier nicht zum Ziel. Statt des erwarteten 2-Piperidinomethyl-pyrrols¹²⁾ bildet sich beim Hydrieren von 3a mit Palladium/Tierkohle neben braunroten Nebenprodukten nur Piperidin als Spaltprodukt.

Pyrrol-aldehyd-(2) geht ebenso wie Indol-aldehyd-(3) weder eine Cannizzaro-Reaktion, noch eine Benzoinkondensation ein^{12, 13)}. Auch 2-Hydroxymethyl-pyrrol verhält sich anomal; es reagiert nicht als Alkohol. Mit Morpholin und Piperidin bilden sich die entsprechenden Mannich-Basen (4) in einer Reaktion, die nach Auffassung von *Silverstein* und Mitarbb.¹²⁾ über das resonanzstabilisierte Kation 5 als Zwischenstufe verläuft.



Es liegt nahe, den Übergang des Pyrrol-aldehyds-(2) in die cyclischen Aminale 3 analog zu formulieren. Eine dimere Form 6 dieses Aldehyds ist schon früher nachgewiesen worden¹⁴⁾; sie wird durch die jetzt gefundene Reaktion bestätigt. Die Amination ließe sich mit einem nucleophilen Angriff desamins auf ein in der dimeren Form stabilisiertes Dikation (7) erklären¹⁵⁾.



Die unterschiedliche Tendenz zur Amination erlaubt Rückschlüsse auf Konstitution und physikalische Eigenschaften des betreffenden Aldehyds. Als Sonderfälle sind zunächst diejenigen Aldehyde auszuklammern, die cyclische Aminale bilden. Sowohl beim Pyrrol-aldehyd-(2) als auch beim Benzimidazol-aldehyd-(2) ist die cy-

¹²⁾ R. M. *Silverstein*, E. E. *Riskiewicz*, C. *Willard* und R. C. *Koehler*, J. org. Chemistry 20, 668 (1955).

¹³⁾ J. *Thésing*, Chem. Ber. 87, 507 (1954).

¹⁴⁾ B. *Emmert* und K. *Diehl*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 130 (1931).

¹⁵⁾ Zur Existenz derartiger bisquartärer Formen des zentralen Piperazinringes vgl. E. E. *Glover* und G. H. *Morris*, J. chem. Soc. [London] 1965, 3885.

clische „dimere“ Form bereits vorgegeben¹⁶⁾. Sie stellen innere Halbaminale dar, deren OH-Gruppe bei der weiteren Amination gegen sekundäre Amine nucleophil ausgetauscht wird. Die sechs übrigen untersuchten α -Aldehyde lassen eine Beziehung zwischen der Amination und der Dissoziationskonstanten pK_s des betreffenden Heterocyclus¹⁷⁾ erkennen. Während bei den Aldehyden der Pyridin-, Chinolin- und Benzimidazolreihe die Positivierung des Carbonyl-C-Atoms durch den relativ stark basischen Heterocyclus verstärkt wird, reicht offenbar die Basizität des Benzthiazol-, Indol- und Indazolsystems nicht aus, um die Carbonyldoppelbindung des Formylrestes soweit zu polarisieren, daß sie einem nucleophilen Angriff vonseiten des Aminrestes zugänglich wird.

Beschreibung der Versuche

*5.10-Dipiperidino-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a;1'.2'-d]pyrazin (3a)*¹⁸⁾: 61 g (640 mMol) *Pyrrrolaldehyd-(2)*¹⁹⁾ in 100 g (1250 mMol) *Piperidin* erwärmt man nach Zugabe von 2 Tropfen Eisessig auf dem Dampfbad. Bei 50° setzt eine exotherme Reaktion ein. Unter Ansteigen der Temperatur auf 80° fällt aus der braunroten Lösung das Aminoal **3a** kristallin aus. Man verdünnt mit 50 ccm Äthanol und kühlt das Gemisch: Rohausb. 78 g (76%). Man wäscht mit Aceton und kristallisiert aus Cyclohexan um: lange, farblose Prismen, Schmp. 164°.

$C_{20}H_{28}N_4$ (322.4) Ber. C 74.49 H 8.13 N 17.38

Gef. C 74.26 H 8.50 N 17.27 Mol.-Gew. 307 (kryoskop. in Dioxan)

8 g (250 mMol) **3a**, in 400 ccm Äthanol mit 20 g Pd/BaSO₄ (5-proz.) bei 20° hydriert, nehmen in 90 Min. 675 ccm H₂ auf. Das Destillat reagiert alkalisch; nach Zugabe von 5 ccm konz. Salzsäure wird es eingedampft: Aus Aceton farblose kurze Prismen (5 g), Schmp. 246°, *Piperidin-hydrochlorid*.

In entsprechender Weise wurden erhalten:

5.10-Dimorpholino-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a;1'.2'-d]pyrazin (3b): Farblose, kurze Prismen, Schmp. 199—200° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{18}H_{22}N_4O_2$ (326.4) Ber. C 66.23 H 6.79 N 17.17 O 9.80

Gef. C 66.40 H 6.92 N 16.96 O 9.65

5.10-Dipyrrolidino-5H.10H-dipyrrolo[1.2-a;1'.2'-d]pyrazin (3c): Farblose Prismen, Schmp. 88—90° (aus Cyclohexan). In Chloroform, Methanol, Aceton sehr leicht löslich.

$C_{18}H_{24}N_4$ (296.4) Ber. C 72.94 H 8.16 N 18.90 Gef. C 73.10 H 8.05 N 19.02

2-Dipiperidinomethyl-chinolin (1): 15.7 g (100 mMol) *Chinolin-aldehyd-(2)* werden in 20 g (235 mMol) *Piperidin* eingetragen. In exothermer Reaktion scheiden sich Kristalle ab. Man verdünnt mit 100 ccm Äthanol und saugt ab. Ausb. 23 g (75%). 5 g aus 150 ccm Aceton umkristallisiert: farblose Prismen, Schmp. 136°. In Chloroform gut, in Benzol, Cyclohexan mäßig löslich.

$C_{20}H_{27}N_3$ (309.4) Ber. C 77.62 H 8.80 N 13.58 Gef. C 77.56 H 8.92 N 13.44

¹⁶⁾ Russische Autoren nehmen für den Benzimidazol-aldehyd-(2) eine polymere Form an: *D. D. Dalgatow, B. A. Tertow, W. M. Gaiworonski und O. A. Ossipow, J. chem. Allunions-Mendelejew-Ges. [UdSSR] 8, 582 (1963), C. 1964, 34—0703, C. A. 60, 4129 h (1964).*

¹⁷⁾ *A. Albert, Chemie der Heterocyclusen, S. 332—335, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962.* 1-Methyl-benzimidazol-aldehyd-(2) 5.5; Benzimidazol-aldehyd-(2) 5.5; Pyridin-aldehyd-(2) 5.2; Chinolin-aldehyd-(2) 4.9; Indazol-aldehyd-(3) 1.3; Pyrrol-aldehyd-(2) —0.3; Indol-aldehyd-(2) —2.4.

¹⁸⁾ Revised Ring Index of Amer. chem. Soc. (1960), Nr. 2436 [1394].

¹⁹⁾ *G. F. Smith, J. chem. Soc. [London] 1954, 3842.*

Indazol-aldehyd-(3): Hergestellt nach *Bedford et al.*²⁰⁾ aus 32 g (100 mMol) *Indazol-carbonsäure-(3)-benzolsulfonylhydrazid* durch Spaltung mit 55 g Na_2CO_3 und 9 g *Kupferpulver* in 330 ccm Äthylenglykol (2 Min. bei 150°), Verdünnen mit 150 ccm Wasser, Absaugen und Ausschütteln mit 4 mal 125 ccm Äther: Ausb. 3.5 g (24%). Aus Benzol/Petroläther kurze, blaßgelbe Prismen, Schmp. 131—132° (Lit.²⁰⁾; 125°).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (146.1) Ber. C 65.75 H 4.14 N 19.17 O 10.95

Gef. C 66.02 H 4.35 N 18.77 O 11.02

Der Aldehyd liefert weder mit Piperidin noch mit KCN in Äthanol ein Umsetzungsprodukt.

*Indol-aldehyd-(2)*²¹⁾: Dargestellt nach *Harley-Mason* und *Pavri*²²⁾, durch Dehydrierung von *2-Hydroxymethyl-indol* mit aktiviertem *Mangandioxid* (nach *Harfenist*²³⁾), in absol. Äther Schmp. 141°, wurde nach 2stdg. Kochen in absol. Äthanol sowohl mit Piperidin, als auch mit KCN unverändert zurückgewonnen.

²⁰⁾ *G. R. Bedford, F. C. Cooper, M. W. Partridge* und *M. F. G. Stevens*, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 5901.

²¹⁾ *W. I. Taylor*, *Helv. chim. Acta* **33**, 164 (1950).

²²⁾ *J. Harley-Mason* und *E. H. Pavri*, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 2565.

²³⁾ *M. Harfenist, A. Bavley* und *W. A. Lazier*, *J. org. Chemistry* **19**, 1608 (1954).