

Bicyclische Basen mit einem asymmetrischen N-Atom. III

2,3-Benzo-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-hepten

VON HORST PRACEJUS und EGON KÖHLER¹⁾

Mit 1 Abbildung

Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

β -Indolylessigsäure wird durch selektive Hydrierung der 2,3-Doppelbindung, Reduktion der Carboxylgruppe und Cyclisierung über das Jodid in 2,3-Benzo-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-hepten übergeführt. Basizität und UV-Spektrum dieser Base werden im Zusammenhang mit der sterischen Hinderung der Mesomerie zwischen N und Benzolkern diskutiert.

In Fortsetzung unserer Arbeiten zur Darstellung N-asymmetrischer basischer Katalysatoren²⁾ haben wir jetzt das 2,3-Benzo-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-hepten (1,3-Endoäthylen-indolin, II) synthetisiert. Als Ausgangsmaterial mit dem vorgebildeten C-Skelett von II bot sich sofort die β -Indolyl-essigsäure an, die nach verschiedenen Methoden³⁾ aus Indol gut zugänglich ist.

Um diese Säure in ein cyclisierungsfähiges Derivat umzuwandeln, mußte vor allem ihre 2,3-Doppelbindung abgesättigt werden. Unsere ersten Versuche in dieser Richtung waren wenig ermutigend. Natrium wirkte weder in siedendem Äthanol oder Butanol noch in flüssigem NH_3 reduzierend auf Heteroauxin ein. Durch Platin katalytisch erregter Wasserstoff wurde zwar von der in Eisessig gelösten Säure aufgenommen, bewirkte aber neben der Absättigung der 2,3-Doppelbindung zugleich eine Hydrierung des Benzolkerns. Dabei resultierten Gemische von Heteroauxin mit dessen 2,3-Dihydro- und dem Octahydro-derivat, aus denen die 2,3-Dihydroverbindung nur mit sehr schlechten Ausbeuten und recht unrein isoliert werden konnte.

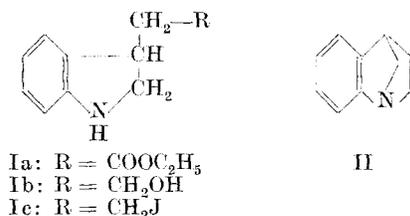
¹⁾ Diplomarbeit, Halle 1958.

²⁾ H. PRACEJUS u. M. GRASS, J. prakt. Chem. [4] 8, 367 (1959).

³⁾ Wir wählten zur Darstellung das Verfahren von J. THESING, S. KLÜSSENDORF, P. BALLACH und H. MAYER, Chem. Ber. 88, 1305 (1955).

Durch einen kleinen Kunstgriff ließ sich die katalytische Hydrierung jedoch in die gewünschte Richtung lenken. Setzte man nämlich dem Hydrierungsgemisch eine mehr als äquivalente Menge an konz. HCl zu, so wurde nur die Reduktion in 2,3-Stellung in spezifischer Weise stark beschleunigt. Nach Aufnahme von 1 Mol H₂ und Veresterung erhielten wir in fast 50proz. Ausbeute 2,3-Dihydro-heteroauxin-ester (Ia), dem nur noch Spuren des Octahydro-esters anhafteten. Die dirigierende Wirkung der Salzsäure dürfte darauf beruhen, daß sie kleine Anteile des Heteroauxins in sein Hydrochlorid überführt. In diesem ist die cyclische Konjugation des Heteroringes unterbrochen, wodurch die 2,3-Doppelbindung (im Gegensatz zu denen des aromatischen Kerns) einen normalen Olefincharakter erhält⁴⁾.

Lithiumalanat-Reduktion des Esters Ia lieferte β -[Indoliny(3)]-äthylalkohol (Ib), der sich nach Veresterung mit HJ (\rightarrow Ic) zum gesuchten 1,3-Endoäthylen-indolin (II) cyclisieren ließ.



Die bicyclische Base II ist — wie das ringhomologe 2,3-Benzochinuclidin⁵⁾ — durch eine weitgehende sterische Mesomeriehinderung zwischen N-Atom und Benzolkern ausgezeichnet. Das drückt sich in folgenden Befunden aus:

1. II kuppelt nicht mit diazotierter Sulfanilsäure.
2. Die Basizität von II (s. unten!) liegt um etwa zwei Zehnerpotenzen höher als die des Dimethylanilins.
3. Die UV-Absorptionskurve (Abb. 1) ähnelt eher der des Indans als der eines normalen aromatischen Amins (z. B. Dimethylanilin).

In quantitativer Hinsicht bestehen allerdings zwischen 2,3-Benzochinuclidin und II bemerkenswerte Unterschiede. So sind die beiden

⁴⁾ Die Säureempfindlichkeit des Indols wird analog erklärt, vgl. W. HÜCKEL, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 1. Bd., 8. Aufl., S. 637, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956. Das Gelingen der hier beschriebenen Hydrierung beruht darauf, daß alkylierte Indole in Gegenwart von Säuren nicht so rasch verharzen wie der Grundkörper.

⁵⁾ B. M. WEPSTER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 1159, 1171 (1952), vgl. auch B. M. WEPSTER in W. KLYNE u. P. B. D. DE LA MARE, Progress in Stereochemistry, Bd. 2, S. 99 ff. Butterworths Scientific Publications, London 1958.

langwelligeren UV-Maxima des ersteren bei II um etwa 6 m μ zu längeren Wellen hin verschoben und etwa doppelt so hoch, während das dritte (flache) Maximum bei II nur noch als „Schulter“ angedeutet ist. Ferner liegt die Basizität von II, ausgedrückt durch den pK_s-Wert (7,10 \pm 0,05 in H₂O bei 25°C) um etwa 0,7 Einheiten unter der des Benzo-chinuclidins⁵⁾, obgleich Chinuclidin und 2-Methyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan²⁾ fast gleich starke Basen sind. Wir schließen daraus, daß der unsymmetrische Bau von II noch eine geringfügige Wechselwirkung zwischen dem einsamen Elektronenpaar am N-Atom und den π -Elektronen des aromatischen Ringes zuläßt.

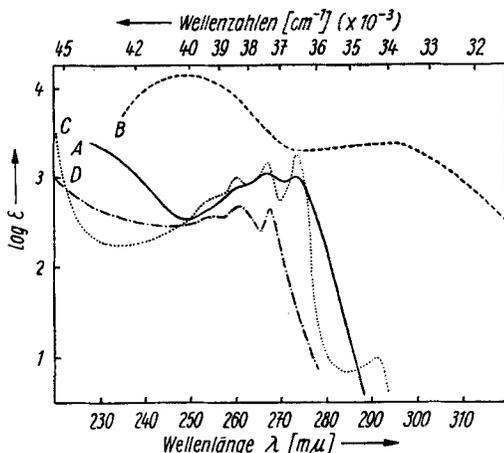


Abb. 1. A: II in Pentan; B: N,N-Dimethylanilin in n-Heptan⁶⁾; C: Indan in Hexan⁷⁾; D: 2,3-Benzo-chinuclidin in Isooctan⁸⁾

Die Spaltung des 1,3-Endoäthylen-indolins in die optischen Antipoden sowie deren stereospezifisch-katalytische Eigenschaften werden z. Z. untersucht.

Beschreibung der Versuche

Indolin-3-essigsäureäthylester (Ia): 35 g (0,20 Mol) β -Indolylessigsäure³⁾ (Schmp. 165°) und 1,2 g PtO₂ wurden in einer Mischung von 600 cm³ Eisessig (dest. über KMnO₄) und 50 cm³ konz. HCl (p. a) suspendiert und unter Normalbedingungen hydriert. Die berechnete H₂-Menge wurde in 4–6 Stunden aufgenommen. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung dampfte man sofort im Vakuum ein und veresterte den Rückstand durch zweistündiges Kochen mit absolut-alkoholischer HCl und Eindampfen im Vakuum. Aus dem rohen Hydrochlorid wurde der Ester entweder mit NH₃ in Chloroform nach G. HILLMANN⁸⁾ oder mit eiskalter 30proz. K₂CO₃-Lösung und Äther in Freiheit gesetzt. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ dampfte man das Lösungsmittel ab und fraktionierte den Ester über eine kurze Vigreux-Kolonne. Neben einem kleinen Vorlauf (etwa 1 g) und einem erheblichen Destillationsrückstand erhielt man als Hauptfraktion 16–18 g (39–44% d. Th.) eines farblosen, ziemlich viskosen Öls vom Kp.₂ 140–145°, n_D²⁰ 1,5391–1,5404.

C₁₂H₁₅NO₂ (205,2) ber.: C 70,03 H 7,34 N 6,83
 gef.: C 69,92 H 7,80 N 7,40.

⁵⁾ Nach H. B. KLEVENIS u. J. R. PLATT, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1714 (1949).

⁷⁾ Nach R. A. MORTON u. A. J. A. GOUVEIA, J. chem. Soc. [London] **1934**, 911.

⁸⁾ G. HILLMANN, Z. Naturforschg. **1b**, 682 (1946).

Das Präparat war offenbar nicht völlig rein, zur Weiterverarbeitung aber in dieser Form brauchbar.

Octahydro-indolyl-(3)-essigsäureäthylester (wahrscheinlich Stereoisomeren-gemisch): 35 g (0,20 Mol) Heteroauxin wurden wie bei Ia beschrieben, aber ohne den Salzsäurezusatz, bis zur Aufnahme von 4 H₂ katalytisch hydriert. Da der Kontakt relativ rasch unwirksam wurde, mußte er fünfmal erneuert werden. Trotzdem dauerte die Hydrierung mehrere Tage. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei Ia aufgearbeitet. Es resultierten 23,5 g (42,5%) eines farblosen Öls vom Kp.₂ 112–118°, n_D²⁰ 1,4873, das wesentlich weniger viskos als Ia erschien.

C₁₂H₂₁NO₂ (211,3) ber.: C 68,20 H 10,01 N 6,63
gef.: C 68,15 H 10,00 N 6,78.

β-[Indolyl-(3)]-äthanol (Ib): 27 g (0,13 Mol) des Esters Ia, gelöst in 200 cm³ absol. Äther, wurden unter Rühren zu einer ätherischen Lösung von 0,25 Mol LiAlH₄ zuge-
tropft und danach noch 1/2 Stunde weitergerührt. Nach Zersetzung mit 40proz. NaOH wurde erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wusch man zur Entfernung kleiner Mengen der Perhydroverbindung zweimal mit je 5 cm³ 1 n HCl und einmal mit etwas Wasser, trocknete sie mit Na₂SO₄, dampfte den Äther ab und destillierte das Produkt über eine kurze Vigreux-Kolonne. Als Hauptfraktion wurden 9,5 g (45% d. Th.) eines farblosen Öls erhalten, Kp.₃ 156–164°, n_D²⁰ 1,5782–1,5835. Das Präparat war sehr zäh und trübe, aber nicht kristallisierbar. Es wurde in dieser Form weiterverarbeitet, obgleich es nicht völlig rein war.

C₁₀H₁₃NO (163,2) ber.: C 73,60 H 8,03 N 8,58
gef.: C 72,82 H 8,05 N 8,32.

2,3-Benzo-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-hepten (II): 5 g (30 mMol) Ib wurden mit 50 g Jodwasserstoffsäure (D 1,70) und 2 g roten Phosphors 6 Stunden unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Der ausgefallene farblose, mit Phosphor vermengte Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen, in 250 cm³ siedenden Wassers gelöst, filtriert und der Rückstand nochmals mit 100 cm³ heißen Wassers nachgewaschen. Zu dieser Lösung tropfte man unter Dampfbeheizung, Rühren und Rückflußkühlung langsam 250 cm³ 1 n NaOH hinzu, heizte und rührte noch 1 Stunde lang weiter und destillierte die Mischung dann so lange mit Wasserdampf, bis das Destillat fast neutral reagierte. Nach Sättigung mit NaCl wurde das Destillat dreimal ausgeäthert, der Äther wurde mit KOH getrocknet, über eine Kolonne abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute 2,4 g (54% d. Th.), Kp._{12–13} 97–98°, n_D²⁰ 1,5653. Nach Reinigung über das Pikrat wurde Kp.₁₁ 94–95° und n_D²⁰ 1,5681 gefunden. Das Präparat stellt eine leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit dar, die wir nicht zur Kristallisation bringen konnten. Gegen Benzoylchlorid und Benzolsulfochlorid ist es stabil. Das IR-Spektrum zeigt keine für >NH oder —CH=CH₂ charakteristischen Banden.

C₁₀H₁₁N (145,2) ber.: C 82,71 H 7,64 N 9,65
gef.: C 82,57 H 7,89 N 9,65
82,62 7,68

Pikrat: aus der 140fachen Menge siedenden Wassers lange gelbe Nadeln, Schmp. 170–172° (korr., Mikroheiztisch; geringfügige Zers.).

C₁₀H₁₁N · C₆H₃N₃O₇ (374,3) ber.: C 51,34 H 3,77 N 14,97
gef.: C 51,27 H 3,90 N 14,89.

Messungen:

Das UV-Spektrum von II wurde mit Hilfe des Universal-Spektrophotometers VSU 1 der Fa. VEB Carl Zeiß, Jena, aufgenommen. (Quarzprisma, Spaltbreite 0,02 mm); Konzentrationen etwa $2 \cdot 10^{-3}$ bis $8,8 \cdot 10^{-5}$ molar; λ_{\max} 273,3 m μ ($\log \epsilon$ 3,01) und 267,1 m μ ($\log \epsilon$ 3,04).

Die Dissoziationskonstante wurde in der bereits beschriebenen Weise²⁾ gemessen, Temp. $+25 \pm 1^\circ \text{C}$.

a) 24,6 mg (0,169 mMol) II + 8,47 cm³ n/100 HCl + H₂O ad 25 cm³: p_H 7,10

b) 46,6 mg (0,321 mMol) II + 16,05 cm³ n/100 HCl + H₂O ad 25 cm³: p_H 7,10

c) 32,4 mg (0,223 mMol) II + 11,15 cm³ n/100 HCl + H₂O ad 25 cm³: p_H 7,11

Mittel: $7,10 = \text{pK}_s$

Die p_H-Werte blieben beim Verdünnen konstant.

In 50 Vol.-proz. Äthanol wurde in analoger Weise (n/10 HCl!) ein pK_s-Wert von $6,12 \pm 0,05$ (25° C) ermittelt.

Herrn Professor Dr. W. LANGENBECK danken wir für sein Interesse an vorstehenden Untersuchungen.

Halle (Saale), Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. März 1959.