

Addition von Jodisocyanat an substituierte Cyclohexene

VON GÜNTHER DREFAHL, KURT PONSOLD und GERD KÖLLNER

Inhaltsübersicht

Unsymmetrisch alkyl- und aryl-substituierte Cyclohexene werden mit Jodisocyanat umgesetzt. Die Konstitution der Additionsprodukte wird durch Reaktionsfolgen zu bekannten Verbindungen aufgeklärt.

Das von L. BIRCKENBACH und M. LINHARD¹⁾ dargestellte Jodisocyanat lagert sich leicht an die olefinische Doppelbindung an. Man erhält α,β -Jodisocyanate, die auf Grund ihrer hohen Reaktionsfähigkeit zur Synthese verschiedener, z. T. pharmakologisch interessanter Stoffklassen²⁾ geeignet sind.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich damit, die Reaktivität substituiertes Cyclohexene gegenüber Jodisocyanat näher zu untersuchen, um eventuelle Aussagen über den Reaktionsverlauf machen zu können. Nach L. BIRCKENBACH und M. LINHARD³⁾ liefert das Cyclohexen selbst mit Jodisocyanat ein α,β -Jodisocyanat, das sich durch Vakuumdestillation als farbloses Öl isolieren läßt. Es kann durch Umsetzung mit Ammoniak zum substituierten Harnstoff bzw. durch Verseifung mit Salzsäure zum Jodamin-hydrochlorid charakterisiert werden. Wir stellten fest, daß auch 1-Äthyl-, 1-Isopropyl-, 1-Phenyl- und 1-(α -Naphthyl)-cyclohexen-(1) in glatter Reaktion mit Jodisocyanat α,β -Jodisocyanate bilden, die sich aber nicht isolieren lassen, da sie sich bei der Destillation im Vakuum zersetzen. Die Additionsprodukte wurden mit Salzsäure verseift, wobei in 30–40proz. Ausbeute die betreffenden α,β -Jodamin-hydrochloride erhalten werden.

Es war zu vermuten, daß das Pseudomischhalogen Jodisocyanat infolge seiner Polarität analog anderen polaren Verbindungen im Sinne der erweiterten MARKOWNIKOW-Regel reagieren würde. Zum Beweis war es nötig, das durch Verseifung des α,β -Jodisocyanats erhaltene α,β -Jodaminhydrochlorid

¹⁾ L. BIRCKENBACH u. M. LINHARD, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2261 (1929); **63**, 2528 (1930).

²⁾ K. E. HAMLIN u. M. FREIFELDER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 369 (1953).

³⁾ L. BIRCKENBACH u. M. LINHARD, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 866 (1931).

durch Eliminierung des Jods in das bekannte 1-Äthyl-cyclohexylamin-(1) zu überführen. Die Entfernung des Jods erwies sich jedoch als recht schwierig. G. DREFAHL und K. PONSOLD⁴⁾ bedienten sich bei der Deutung des Additionsverlaufes am Inden und am Δ^1 -Dihydronaphthalin der Reduktion nach A. GERO⁵⁾ mit CaH_2 . Bei den Cyclohexyl-1, 2-jodaminen konnte weder nach diesem Verfahren, noch durch die katalytische Reduktion nach EMDE⁶⁾ ($\text{H}_2/\text{Pd}-\text{BaSO}_4$ in azetatgepufferter Lösung) eine Entfernung des Jods erreicht werden. Auch der Versuch, das Jod über Thiuroniumsalze mittels Thioharnstoff und Raney-Nickel in Amylalkohol nach E. HARDEGGER und R. M. MONTAVON⁷⁾ auszutauschen, schlug fehl; ebenfalls versagten solche Reduktionsmethoden wie Zink-Eisessig oder Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze durch alkalische Wasserdampfdistillation entstanden nicht die Amine, sondern unter Abspaltung von Jodwasserstoffsäure Imine⁴⁾, welche eine sichere Aussage über die Konstitution der α, β -Jodamine nicht zulassen. Diese 1-substituierten Cyclohexylamine wurden nicht rein isoliert. Sie setzten sich beim Behandeln mit ätherischer Salzsäure unter Aufspaltung des Iminringes zu α, β -Chloraminhydrochloriden, farblosen gut kristallisierten Verbindungen um.

Auf der Suche nach weiteren Reduktionsmitteln bot sich Lithiumaluminiumhydrid an, nachdem bei Lösungsversuchen festgestellt worden war, daß sich die α, β -Jodaminhydrochloride in geringer Menge in heißem THF lösen. Die Ausbeuten der Reduktion liegen in allen Fällen bei durchschnittlich 40–50% (maximal 74%). Die in der Literatur⁸⁾ angegebenen Ausbeuten ähnlicher Reduktionen sind dagegen sehr unbefriedigend. Ein Reaktionsverlauf über die Stufe des Äthylenimins hätte die Brauchbarkeit der Methode eingeschränkt. Nach Angaben der Literatur⁹⁾ wird aber der Äthyleniminring ebenso wie der Pyrrolidin- und der Piperidinkern von Lithiumaluminiumhydrid und anderen komplexen Metallhydriden nicht angegriffen. Hätte sich infolge basischer Eigenschaften des Lithiumaluminiumhydrids bei der Reduktion tatsächlich das Imin gebildet, so würde man als Endprodukt nicht das Aminhydrochlorid(I), sondern das α, β -Chloraminhydrochlorid(II) finden. Der gegen Alanat beständige Iminring spaltet, wie schon erwähnt, mit HCl zu II auf.

⁴⁾ G. DREFAHL u. K. PONSOLD, Chem. Ber. **93**, 519 (1960).

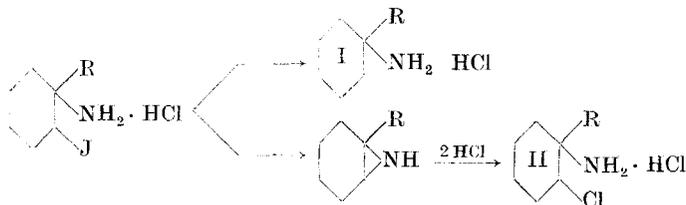
⁵⁾ A. GERO, J. org. Chem. **16**, 1731 (1951).

⁶⁾ H. EMDE, Helv. chim. Acta **12**, 365 (1929).

⁷⁾ E. HARDEGGER u. R. M. MONTAVON, Helv. chim. Acta **29**, 1199 (1946).

⁸⁾ C. TATLOW u. R. E. WORTHINGTON, J. chem. Soc. (London) **1952**, 1251. E. JOHNSON u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **70**, 3664 (1948).

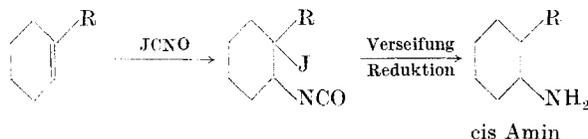
⁹⁾ N. G. GAYLORD, Reductions with Complex Metal Hydrides, S. 819, Interscience, New York 1956.



Bei keiner der untersuchten Substanzen erhält man das Produkt II. Demzufolge ist es möglich, die eindeutige Festlegung der Struktur der α, β -Jodamine und damit der ursprünglichen Additionsverbindungen auf diesem Wege vorzunehmen.

Für die Addition des Jodisocyanats an Olefine kann man wahrscheinlich, analog zur Anlagerung von X_2 oder HX , einen Mechanismus über die Stufe eines Jodoniumkations, gefolgt vom rückseitigen Angriff des verbleibenden Anions (OCN^-) diskutieren. Es entstehen demzufolge nach der Verseifung die *trans*- α, β -Jodamine.

Müßte man einen Reaktionsverlauf entgegengesetzt der erweiterten MARKOWNIKOW-Regel annehmen (denn nur in diesem Fall würden 2-substituierte Cyclohexylamine als Folgeprodukte überhaupt auftreten), so brauchte man die *cis*-2-substituierten Cyclohexylamine als Vergleichssubstanzen.



Die 1-substituierten 1-Amino-cyclohexane werden aus den entsprechenden 1-substituierten Cyclohexan-(1)-olen mit Hilfe der RITTER-Reaktion hergestellt¹⁰⁾. Diese versagt jedoch bei den aryl-substituierten Carbinolen. Zur Darstellung der 2-substituierten Cyclohexylamine werden die entsprechend substituierten Cyclohexanone einmal durch die LEUCKART-Reaktion, zum anderen durch Reduktion der Oxime in die verschiedenen stereoisomeren Amine umgewandelt.

Bei der Reduktion des aus 1-Äthylcyclohexen und $JNCO$ hergestellten Jodaminhydrochlorids erhält man ein Aminhydrochlorid vom Zers.-P. 300° , welches mit dem auf anderem Wege erhältlichen (RITTER-Reaktion) und schon beschriebenen¹¹⁾ 1-Äthyl-cyclohexylamin-(1)-hydrochlorid (Zers.-P. 300°) identisch ist. Das Phenylderivat läßt sich in 75proz. Ausbeute mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren und liefert ein Aminhydrochlorid vom

¹⁰⁾ HOUBEN-WEYL, Methoden d. organ. Chem. 11/1, S. 995, Stuttgart 1957.

¹¹⁾ D. V. NIGHTINGALE u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 75, 4852 (1953); K. E. HAMLIN u. M. FREIFELDER, J. Amer. chem. Soc. 75, 369 (1953).

Schmp. 215°. Das daraus mit Phenylsenfölgel hergestellte Phenylthioharnstoffderivat (Schmp. 177—178°) ist mit dem des cis-2-Phenyl-cyclohexylamins¹²⁾ (Schmp. 137—138°) nicht identisch, so daß es sich hier um das 1-Phenyl-cyclohexylamin-(1)-hydrochlorid handeln muß. Für das Reduktionsprodukt des α -Naphthylderivates findet man einen Schmp. von 228—229° (Hydrochlorid). Der Vergleich mit dem durch LEUCKART-Reaktion gewonnenen eis-2-[α -Naphthyl]-cyclohexylamin-hydrochlorid vom Zers.-P. 227° zeigt, daß auch hier das 1-[α -Naphthyl-cyclohexyl]-amin-(1)-hydrochlorid vorliegt.

Beim reduzierten Isopropylderivat (Schmp. 195—197°) konnte mit sämtlichen Vergleichssubstanzen keine Übereinstimmung gefunden werden. Man muß daher annehmen, daß bei der Dehydratisierung des Cyclohexyl-1,1-dimethyl-carbinols ein Gemisch von 1-Isopropyl-cyclohexen-(1) und Isopropyliden-cyclohexan entsteht. Der gegenüber dem 1-Isopropyl-cyclohexylamin-(1)-hydrochlorid (Schmp. 247—248°) zu niedrige Schmelzpunkt des Reduktionsproduktes könnte dann im Sinne einer Schmelzpunktsdepression des zwangsläufig entstehenden Gemisches an isomeren Aminhydrochloriden gedeutet werden.

Weiterhin wurde von uns der Einfluß einer Carbonylgruppe auf die Reaktivität des Cyclohexens gegenüber Jodisocyanat untersucht. Während die freie Carbonylgruppe die Reaktion verhindert (z. B. am 1-Acetyl-cyclohexen-(1)), reagiert das entsprechende Ketal ohne Schwierigkeit. Über diese Ergebnisse wird in einer weiteren Mitteilung berichtet.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift für die Addition des Jodisocyanats an substituierte Cyclohexene und für die Verseifung zu den α , β -Jodamin-hydrochloriden

Die Mischung von 0,1 Mol des Alkyl oder Arylcyclohexens mit 1,2 Molen staubtrokkenem Silberisocyanat in 100 cm³ absol. Äther wird auf — 18° gekühlt. Dann läßt man unter kräftigem Rühren die Lösung von 0,2 Molen Jod in 200 cm³ absol. Äther zutropfen. Man muß dafür Sorge tragen, daß Licht und Feuchtigkeit ausgeschlossen wird. Das Jod wird zu Beginn sofort, gegen Ende der Reaktion langsamer verbraucht. Man regelt die Zutropfgeschwindigkeit so, daß sich nie zuviel überschüssiges Jod in der Lösung befindet. Nach beendeter Zugabe rührt man noch einige Stunden und filtriert dann die hellorange, stechend riechende Lösung des Isocyanats vom Silberjodid ab. Sie wird sofort weiterverarbeitet, indem man sie tropfenweise mit 120—150 cm³ konz. Salzsäure versetzt und im Falle der Alkylverbindungen nach dem Abdestillieren des Äthers so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich das zurückgebliebene dunkle Öl zum größten Teil gelöst hat. Nach dem Abtrennen der ungelösten Ölrreste dampft man im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den kristallinen Rückstand in absol. Methanol auf und fällt mit Äther das Rohprodukt aus.

¹²⁾ R. T. ARNOLD u. P. N. RICHARDSON, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3649 (1954).

Bei den Arylverbindungen erübrigt sich das Erhitzen der sauren Lösung. Hier scheidet sich das Aminsalt beim Stehen der Lösung über Nacht aus (man arbeitet zweckmäßig in Tetrahydrofuran), es wird abgesaugt und gut mit Äther gewaschen. Die rohen Salze werden mehrfach aus Methanol/Äther umgefällt und ergeben farbl. Verbindungen, welche sich bei längerem Stehen unter teilweiser Zersetzung wieder gelb färben.

Auf diese Weise wurden erhalten:

1-Äthyl-2-jodcyclohexylamin-(1)-hydrochlorid

Farblose Kristalle vom Zers.-P. 180° (aus Methanol/Äther), Ausbeute 50% d. Th.

$C_8H_{16}NJ \cdot HCl$ (289,6) ber.: C 33,17; H 5,92; N 4,84;

gef.: C 33,28; H 5,85; N 4,74.

1-Phenyl-2-jodcyclohexylamin(1)-hydrochlorid

Farblose Nadelchen vom Schmp. 165—166° (aus Methanol/Äther), Ausbeute 53% d. Th.

$C_{12}H_{16}NJ \cdot HCl$ (337,6) ber.: C 42,69; H 5,07; N 4,15;

gef.: C 42,37; H 5,09; N 4,22.

1-[α -Naphthyl]-2-jodcyclohexylamin-(1)-hydrochlorid

Farblose Kristalle vom Zers.-P. 168—170° (aus Methanol/Äther), Ausbeute 57% d. Th.

$C_{16}H_{18}NJ \cdot HCl$ (387,7) ber.: C 49,57; H 4,94; N 3,61;

gef.: C 49,93; H 5,23; N 3,88.

Verseifungsprodukt des Isopropyl-cyclohexyl- α - β -jod-isocyanats
(Isomerengemisch)

Farblose Blättchen vom Zers.-P. 185° (aus Methanol/Äther), Ausbeute 30% d. Th.

$C_9H_{18}NJ \cdot HCl$ (303,6) ber.: C 35,61; H 6,30; N 4,61;

gef.: C 35,44; H 6,68; N 4,71.

Allgemeine Vorschrift für die Reduktion der α , β -Jodamin-hydrochloride

0,02 Mol Lithiumalanat werden in 35 cm³ absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß das feingepulverte, staubtrockene Jodamin-hydrochlorid (0,01 Mol) so hinzu, daß die Reaktion nicht zu heftig wird. Zur Vervollständigung der Reduktion wird anschließend 15—30 Stunden gekocht. Durch vorsichtiges Zutropfen von verdünntem HCl unter Wasserkühlung wird das Reaktionsgemisch zersetzt. Durch anschließende Wasserdampfdestillation entfernt man das Tetrahydrofuran sowie alle flüchtigen Verunreinigungen. Unter Kühlung wird mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und erneut mit Wasserdampf destilliert. Das Amin geht in Form farbloser Öltröpfchen über und wird in Äther aufgenommen. Nur im Falle der α -Naphthylverbindung ist das Amin schwer flüchtig und wird als feste Substanz aus dem Destillationskolben entnommen. Aus der getrockneten ätherischen Lösung des betreffenden Amins wird das Hydrochlorid durch Überleiten von HCl-Gas gefällt, man wäscht mit Äther und kristallisiert mehrfach aus Methanol/Äther um.

Folgende Verbindungen wurden nach dieser Vorschrift erhalten:

1-Äthyl-cyclohexylamin-hydrochlorid

Feine farblose Nadelchen vom Zers.-P. 300° aus Methanol/Äther, Ausbeute 43% d. Th.
 $C_8H_{17}N \cdot HCl$ (163,6) ber.: N 8,56;
 gef.: N 8,51.

1-Phenyl-cyclohexylamin-hydrochlorid

Farblose Nadelchen vom Schmp. 215° aus Methanol/Äther, Ausbeute 75% d. Th.
 $C_{12}H_{17}N \cdot HCl$ (211,7) gef.: N 6,67;
 ber.: N 6,61.

Phenylharnstoffderivate: Schmp. $177-178^{\circ}$.

1-[α -Naphthyl]-cyclohexylamin-hydrochlorid

Kleine, aus feinen Nadeln bestehende Drusen vom Schmp. $228-229^{\circ}$ aus Methanol/
 Äther, Ausbeute 50% d. Th.
 $C_{16}H_{19}N \cdot HCl$ (261,8) ber.: N 5,35;
 gef.: N 5,09.

Reduktionsprodukt des Isopropylderivates: Isomerengemisch

Farblose Nadeln vom Schmp. $195-197^{\circ}$ (geringe Zers.) aus Methanol/Äther, Ausbeute
 57% d. Th.
 $C_9H_{19}N \cdot HCl$ (177,715) ber.: N 7,88;
 gef.: N 7,63.

Vorschrift für die Darstellung der Amine aus den Carbinolen nach der Ritter-Reaktion

Eine Mischung von 18 cm^3 Eisessig mit 0,1 Mol des betreffenden Carbinols gibt man unter Eiskühlung zu 6 g NaCN. Anschließend wird eine eisgekühlte Lösung von 18 cm^3 Eisessig und 25 g konz. H_2SO_4 so zugetropft, daß die Temperatur $50-60^{\circ}$ nicht übersteigt (Vorsicht HCN!). Der Kolbeninhalt verfärbt sich dabei von bräunlich nach schmutzigrün. Es wird nach beendeter Zugabe noch 1 Stunde gerührt und dann der Kolben über Nacht verschlossen stehen gelassen.

Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und das sich abscheidende Öl abgetrennt. Durch 9stündiges Kochen mit 20 cm^3 konz. HCl verseift man die N-Formylverbindung. Gegen Ende der Reaktion scheidet sich das Hydrochlorid des betreffendenamins ab. Die saure Lösung wird von nicht umgesetztem Öl abgetrennt und zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Beim Versetzen mit festem NaOH (Kühlung) scheiden sich die freien Amine als Öle ab. Man nimmt in Äther auf und destilliert nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum. Aus ätherischer Lösung fällt man die Hydrochloride mit HCl-Gas.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

1-Äthyl-cyclohexylamin

Wasserhelles, stark lichtbrechendes Öl vom Sdp._{17 Torr} $53-54^{\circ}$, Ausbeute 31% d. Th.
 Hydrochlorid, aus Methanol/Äther farblose Nadelchen vom Zers.-P. 300° .
 $C_8H_{17}N \cdot HCl$ (163,6) ber.: C 58,73; H 11,09; N 8,56;
 gef.: C 58,86; H 10,99; N 8,32.

1-Isopropyl-cyclohexylamin

Aus 1-Isopropyl-cyclohexanol stark riechende Flüssigkeit vom Sdp._{18 Torr} 72–72,5°, Ausbeute 10% d. Th.

Hydrochlorid: Aus Methanol/Äther farblose Nadeln vom Schmp. 247–248°.

$C_9H_{19}N \cdot HCl$ (177,8) ber.: C 60,81; H 11,34; N 7,88;
gef.: C 61,16; H 11,56; N 7,64.

Cyclohexyl-1,1-dimethyl-methylamin

Aus Cyclohexyl-1,1-dimethylcarbinol Flüssigkeit vom Sdp._{17 Torr} 76–78°, Ausbeute 30% d. Th.

$C_9H_{19}N$ (141,3) ber.: N 9,91;
gef.: N 9,66.

Hydrochlorid: Aus Methanol/Äther farblose Nadeln vom Schmp. 252–253°.

$C_9H_{19}N \cdot HCl$ (177,8) ber.: N 7,88;
gef.: N 7,62.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Juli 1963.