

SYNTHESE UND REAKTIVITÄT VON N-PHENYL-N,N'-DIMETHYL-ENHYDRAZINEN

P. Schiess und A. Grieder

Institut für Organische Chemie, Universität Basel

(Received in Germany 18 March 1969; received in UK for publication 29 April 1969)

Enhydrazine der allgemeinen Form (3, H statt CH_3) beanspruchen Interesse als mögliche, instabile Zwischenprodukte bei der Indolsynthese nach Fischer ¹⁾. Im Folgenden wird über die Darstellung und über die Eigenschaften von N-Phenyl-N,N'-dimethyl-enhydrazinen (3), einer bislang unbekanntenen Verbindungsklasse berichtet ²⁾.

Entsprechend der Bildung von Enaminen ³⁾ lassen sich Enhydrazine (3) darstellen durch Umsetzung von N,N'-Dimethyl-phenylhydrazin (1) mit einer Carbonylverbindung (2) unter Abspaltung von Wasser. Infolge der unten beschriebenen Labilität der Reaktionsprodukte werden nur leicht enolisierende Carbonylverbindungen auf diese Weise befriedigend in ihre Enhydrazine übergeführt. Im Falle offenkettiger Ketone bilden sich die Enhydrazine entweder gar nicht oder nur neben grösseren Mengen der entsprechenden Indole. Die Abtrennung der Enhydrazine (3, a - f) aus dem Reaktionsgemisch erfolgt durch fraktionierte Destillation bei Temperaturen unter 100° im Hochvakuum, durch Chromatographie an basischem Alox oder durch Kristallisation.

Die N-Phenyl-N,N'-dimethyl-enhydrazine (3, a - f) stellen farblose Flüssigkeiten oder niedrig schmelzende Festkörper dar ⁴⁾, welche unter Stickstoff bei Zimmertemperatur längere Zeit haltbar sind. Ihre physikalischen Eigenschaften sind in der Tabelle I zusammengefasst. Ihre Struktur ergibt sich eindeutig aus der Entstehungsweise sowie aus dem Kernresonanzspektrum. Deutlich zeigen sich die Signale der olefinischen Protonen im Bereich von $4.3 - 5.4 \delta$ mit der für eine Struktur (3, a - f) zu erwartenden Multiplizität. Im IR-Spektrum zeigen sie alle eine charakteristische Bande bei 1650 cm^{-1} , welche der Streckschwingung der Enhydrazin-Doppelbindung zugeordnet werden kann ⁵⁾.

Bei mässigem Erhitzen in Substanz oder in unpolaren Lösungsmitteln auf $100 - 120^\circ$ zersetzen sich die Enhydrazine (3) unter Abspaltung von Methylamin. Aus dem Reaktionsgemisch lassen sich die entsprechenden N-Methyl-indole (7, a - f) in Ausbeuten von 25 - 80% isolieren. Daneben bilden sich wechselnde Mengen an polymeren, uneinheitlichen Produkten und wenig N-Methylanilin. Wie aus der

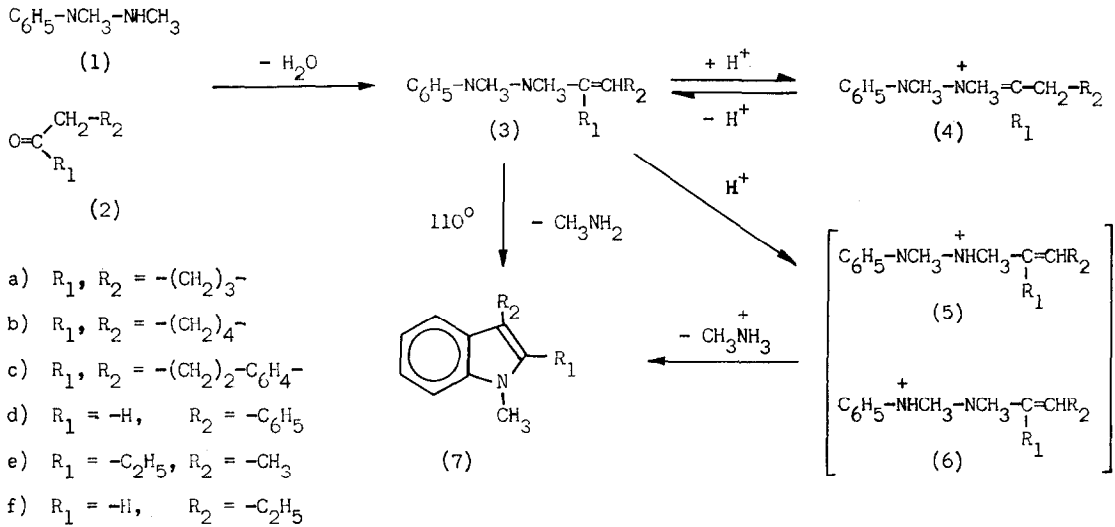


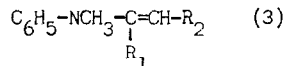
Tabelle II ersichtlich ist, erfolgt die Indolisierung bei allen untersuchten Enhydrazinen (3, a - f) ungefähr mit der gleichen Geschwindigkeit.

Die Indolisierung der Enhydrazine (3, a - f) unterliegt einer starken Katalyse durch Säure. So bilden sich unter Einwirkung verdünnter Protonsäuren in allen Fällen die Indole (7) in guter bis sehr guter Ausbeute. Als Nebenreaktion tritt einzig bei Anwesenheit von Wasser die Hydrolyse zu Carbonylverbindung (2) und Hydrazin (1) in Erscheinung.

Interessant ist die Tatsache, dass die Reaktivität gegenüber Säure stark von der Struktur der Carbonylkomponente der Enhydrazine (3) abhängt. In wasserfreiem Acetonitril erfolgt aus (3 c) oder (3 d) mit 0.01 N Perchlorsäure oder mit 0.5 N Dichloressigsäure bei 25° momentane Indolbildung. Im Gegensatz hierzu zeigen die von gesättigten Ketonen sich ableitenden Enhydrazine (3 a), (3 b) und (3 e) mit 0.5 N Dichloressigsäure eine Indolisierung erst bei erhöhter Temperatur. Mit Perchlorsäure bilden sich kristallisierte Perchlorate, welchen auf Grund der spektroskopischen Daten die Struktur (4) zukommt⁴⁾. [(4 a): Smp. 126 - 127°; IR-Spektrum in KBr: 1676 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C}=\text{N}^{\oplus}}$). NMR-Spektrum in CDCl₃: $\delta = 1.9 - 2.5$ breit, 4 H (gesättigte CH₂); $\delta = 2.9 - 3.5$ breit, 4 H (CH₂ α zu C \equiv N $\overset{\oplus}$); $\delta = 3.37$ s, 3 H und $\delta = 3.56$ s, 3 H (N-CH₃); $\delta = 6.9 - 7.7$ m, 5 H (Phenyl-H). UV-Spektrum in CH₃CN: λ_{max} 229, $\epsilon = 12\,300$. (4 b): Smp. 84 - 85°; IR-Spektrum in KBr: 1625 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C}=\text{N}^{\oplus}}$). NMR-Spektrum in CDCl₃: $\delta = 1.6 - 2.5$ breit, 6 H (gesättigte CH₂); $\delta = 2.9 - 3.5$ breit, 4 H (CH₂ α zu C \equiv N $\overset{\oplus}$); $\delta = 3.39$ s, 3 H und 3.68 s, 3 H (N-CH₃); $\delta = 6.9 - 7.7$ m, 5 H (Phenyl-H). UV-Spektrum in CH₃CN: λ_{max} 230 nm, $\epsilon = 14\,900$].

TABELLE I

N-Phenyl-N,N'-dimethyl-enhydrazine



	R ₁ , R ₂	Ausbeute	Smp./Sdp.	IR: ν C=N	NMR in CCl ₄ : olefinische H
(3 a)	-(CH ₂) ₃ -	50 %	60°/0.003 Torr	1635 cm ⁻¹	δ = 4.32 breit 1 H
(3 b)	-(CH ₂) ₄ -	65 %	90°/0.01 Torr	1650 cm ⁻¹	δ = 4.53 t, breit 1 H, J = 3 Hz
(3 c)	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -	55 %	Smp. 90 - 94°	1615 cm ⁻¹	δ = 5.39 s, 1H
(3 d)	-H, -C ₆ H ₅	67 %	Smp. 44 - 48°	1640 cm ⁻¹	δ = 5.32 d, 1 H; 6.71 d, 1 H, J = 14 Hz
(3 e)	-C ₂ H ₅ , -CH ₃	*)	*)	1645 cm ⁻¹	δ = 4.37 q, 1 H, J = 7 Hz
(3 f)	-H, -C ₂ H ₅	86 %	60°/0.005 Torr	1655 cm ⁻¹	δ = 4.38 d t, 1 H, J = 14 Hz, 7 Hz; 5.90 d, 1 H, J = 14 Hz.

*) (3 e) lässt sich nicht vollständig abtrennen von mitgebildetem Indol (7 e)

TABELLE II

Indolbildung aus N-Phenyl-N,N'-dimethyl-enhydrazinen (3)

R ₁ , R ₂	Indol (7) Smp.	Indolisierung in Dekalin bei 110°		säurekat. Indolisierung abs. CH ₃ CN, 0.5 N CHCl ₂ COOH		
		Halbwerts- zeit	Ausbeute	Temp.	Halbwerts- zeit	Ausbeute
a) -(CH ₂) ₃ -	43 - 44° 6)	25 Min	58 %	60°	55 Min	78 %
b) -(CH ₂) ₄ -	50 - 51° 7)	45 Min	74 %	25° 60°	25 Min 1 Min	84 %
c) -(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -	132 - 134° 4)	ca. 20 Min	26 %	25°	<1 Min	76 %
d) -H, -C ₆ H ₅	51 - 52° 8)	7 Min	42 %	25°	<1 Min	87 %
e) -C ₂ H ₅ , -CH ₃	Sdp. 70°/0.01 Torr 9) Picrat: Smp. 91-92°	25 Min	45 %	60°	5 Min	82 %
f) -H, -C ₂ H ₅	Sdp. 60°/0.02 Torr 10) Picrat: Smp. 98-99°	30 Min	30 %	25°	3 Min	36 %

Die unterschiedliche Reaktivität der Enhydrazine (3) gegenüber Säure lässt sich erklären unter Annahme eines Gleichgewichtes zwischen der C-protonierten Form (4) und einer zu rascher Umlagerung befähigten N-protonierten Form der Struktur (5) oder (6) 11) 12). Je stärker das Protonierungsgleichgewicht auf der Seite der nicht zur Umlagerung befähigten Form (4) liegt, desto langsamer erfolgt die Indolisierung. Im Falle der reaktionsträgen Enhydrazine (3 a), (3 b) und (3 e) ist Protonierung am Kohlenstoff stark bevorzugt, was sich darin zeigt, dass die Perchlorate von (4 a) und (4 b) isolierbare, bei Zimmertemperatur beständige Verbindungen darstellen. Für die

vom β -Tetralon und Phenylacetaldehyd sich ableitenden, säurelabilen Enhydrazine (3 c) und (3 d) ist eine Protonierung am Kohlenstoff ungünstiger, da dadurch eine Konjugation zwischen dem Benzolring und der Enhydrazindoppelbindung aufgehoben wird.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Enhydrazine der Struktur (3) labile Verbindungen sind, welche sich sowohl thermisch als auch unter Säurekatalyse leicht in die entsprechenden Indole überführen lassen. Die bereits von Robinson^{1a)} vor über 40 Jahren ausgesprochene Vermutung, dass bei der Indolsynthese nach Fischer Phenyl-enhydrazine als reaktive Zwischenprodukte auftreten, erfährt somit eine direkte experimentelle Bestätigung.

Eine eingehende Untersuchung über die Kinetik der thermischen und der säurekatalysierten Reaktion von Enhydrazinen sowie über die präparative Anwendung der beschriebenen Methode zur Darstellung von Indolen unter milden Bedingungen¹³⁾ ist im Gange.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch eine Forschungsbeihilfe der Firma J.R. Geigy AG sowie durch den Schweizerischen Nationalfonds, Projekt 5037 - 2, wofür bestens gedankt sei.

FUSSNOTEN

- 1) a. G.M. Robinson und R. Robinson, J. Chem. Soc. 113, 639 (1918); 125, 827 (1924).
b. vgl. neuere Uebersicht über die Indolreaktion nach Fischer: B. Robinson, Chem. Revs. 63, 373 (1963).
- 2) Vereinzelt finden substituierte Vertreter dieser Verbindungsklasse in der Literatur Erwähnung:
a. O. Diels und J. Reese, Liebigs Ann. Chem. 511, 168 (1934); 519, 147 (1935).
b. N.N. Suvorov, N.P. Sorokina und Y.P. Sheinker, Zhur. Obshchei. Khim. 28, 1090 (1958); N.N. Suvorov und N.P. Sorokina, Doklady Akad. Nauk. SSSR. 136, 840 (1961).
c. vgl. auch W. Sucrow, Chimia 23, 36 (1969); G.S. Bajwa und R.K. Brown, Can. J. Chem. 46, 1927, 3105 (1968).
- 3) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrell, J. Amer. chem. Soc. 85, 207 (1963).
- 4) Alle aufgeführten, neuen Verbindungen ergaben korrekte Analysenwerte.
- 5) G. Zinner, W. Kliegel, W. Ritter und H. Böhlke, Chem. Ber. 99, 1678 (1966).
- 6) W.H. Perkin und S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 123, 3242 (1923).
- 7) W.H. Perkin und S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 119, 1825 (1921).
- 8) W.H. Ince, Liebigs Ann. Chem. 253, 35 (1889).
- 9) E.F.J. Janetzky und P.E. Verkade, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 65, 905 (1946).
- 10) H.R. Snyder, E.L. Eliel und R.E. Carnahan, J. Amer. chem. Soc. 73, 970 (1951).
- 11) Für die Claisenumlagerung von Phenyl-allylthern, deren erster Reaktionsschritt ebenfalls eine [3,3]-sigmatrope Reaktion darstellt, ist eine ähnliche Katalyse durch Säure gefunden worden: P. Fahrni, A. Habich und H. Schmid, Helv. chim. Acta 43, 448 (1960); H. Schmid, Gazz. chim. ital. 92, 968 (1962). Vgl. auch Diskussion der Säurekatalyse bei sigmatropen Reaktionen: H.J. Hansen, B. Sutter und H. Schmid, Helv. chim. Acta 51, 828 (1968).
- 12) In Anbetracht der grossen Beschleunigung durch kleine Konzentrationen an Säure scheint eine N,N'-diprotonierte Form von (3) in den untersuchten Beispielen nicht an der Reaktion beteiligt zu sein.
- 13) Vgl. Bildung von Indolen unter milden Bedingungen durch Alkylierung von Arylhydrazonen: I.I. Grandberg, T.I. Zuyiakova, N.I. Afonia und T.A. Ivanova, Doklady Akad. Nauk. SSSR. 176, 583 (1967).