

122. Lithierung in α -Stellung zum N-Atom von Triphenylacetamiden aus cyclischen sekundären Aminen. Umlagerung metallierter Triphenylacetamide unter 1,3-Verschiebung der Carbamoylgruppe

von Werner Wykpiel¹⁾, Jean-Jaques Lohmann²⁾ und Dieter Seebach³⁾

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

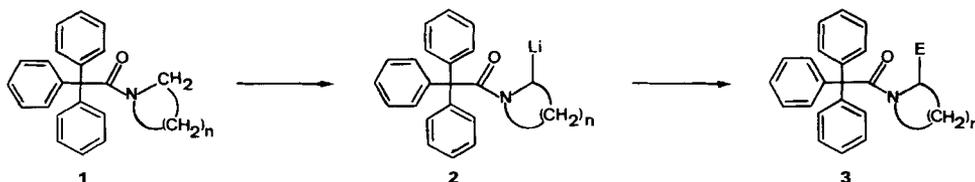
(15. IV. 81)

Lithiation in α -Position to the N-Atom of Triphenylacetamides from Cyclic Secondary Amines. Rearrangements of Metalated Triphenylacetamides by 1,3-Shift of Carbamoyl Groups

Summary

The reagents **2** - generally available by lithiation of the triphenylacetamides **1** - react with non-enolizable carbonyl compounds and benzyl halide (s. *Tables 1* and *2*, and products **3**). The limits of thermal stability of metalated triphenylacetamides above 0° are caused by a 1,3-shift of the carbamoyl group into the *o*-position of one of the benzene rings (s. **2b** \rightarrow **4** and **8a** \rightarrow **10**). The barriers to rotation around the amide bonds of four triphenylacetamides are *ca.* 16 kcal/mol (s. **1b-e** in *Table 1*).

Vor kurzem haben wir die Deprotonierung von *N,N*-Dimethyltriphenylacetamid mit *s*-Butyllithium und die Umsetzung der so zugänglichen Lithiumverbindungen mit Elektrophilen beschrieben [1]. Es gelang uns jetzt, diese Reaktion auch an den Methylengruppen in α -Stellung zum N-Atom cyclischer Triphenylacetamide **1** durchzuführen.



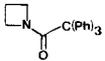
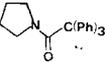
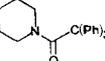
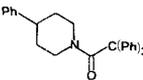
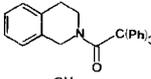
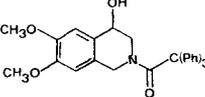
Die Amide **1a-f** (*Tab. 1*) sind durch Carboxylierung von Triphenylmethyl-lithium [2], Überführung ins Säurechlorid mit Thionylchlorid [3] und Umsetzung mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart von Triäthylamin leicht zugäng-

¹⁾ Aus der Dissertation Nr. 6682 (ETH Zürich, 1980) von *W. W.*; neue Adresse: *c/o Hoechst AG*, Farbenforschung, D-6050 Offenbach/Main.

²⁾ Postdoktorand an der ETH Zürich, 1.1.79-31.12.79; neue Adresse: *c/o I. C. I.-Pharma*, Zone industrielle Sud-Est, F-51064 Reims Cedex.

³⁾ Korrespondenzautor.

Tabelle 1. Ausbeuten der Triphenylacetamide und freie Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger der Rotation um die (CO–N)-Bindung⁴⁾

Amid	Ausbeute [%]	T_c [K]	$\Delta\nu$ [Hz]	ΔG^\ddagger [kcal/mol]
1a 	63	–	–	–
b 	71	351	120	16,7
c 	74	325	80	15,7
d 	68	329	138	15,5
e 	86	340	96	16,3
f 	74	–	–	–

lich. Die extreme Verbreiterung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der zum O-Atom der Carbonylgruppe *cis*- bzw. *trans*-ständigen Methylengruppe der Amide **1** liess einen nahe bei Raumtemperatur liegenden Koaleszenzpunkt vermuten. Bei vier der Amide wurde die Koaleszenztemperatur (T_c) zwischen 50 und 80° gefunden, was nach den üblichen Näherungsverfahren⁴⁾ zu den in der *Tabelle 1* angegebenen freien Aktivierungsenthalpien ΔG^\ddagger von ca. 16 kcal/mol für die Rotation um die (CO–N)-Bindung führte⁵⁾.

Die Metallierung zu den Lithiumverbindungen **2** erfolgte durch Zugabe äquivalenter Mengen *s*- oder *t*-Butyllithium zu den heftig gerührten, auf –40° gekühlten Lösungen der Amide in Tetrahydrofuran (THF). Die entstandenen tief weinroten Lösungen wurden 20 Min. bei 0° gerührt und nach erneutem Abkühlen auf –40° mit Elektrophilen, z. B. mit nicht enolisierbaren Carbonylverbindungen oder Benzylbromid, versetzt, wobei eine allmähliche Farbaufhellung eintrat. Aufarbeitung und Reinigung der Rohprodukte lieferten die reinen, in α -Stellung zum N-Atom alkylierten Triphenylacetamide **3** in bis zu 70proz. Ausbeute (siehe *Tab. 2*). Alle Versuche, durch Verlängerung der Metallierungsdauer oder durch Erhöhung der Temperatur die Ausbeuten an C,C-Verknüpfungsprodukten **3** zu erhöhen, blieben erfolglos, da sich unter diesen Bedingungen die Lösungen von **2** als *instabil* erwiesen.

So isolierten wir aus einer nach 4stündigem Erhitzen unter Rückfluss mit Wasser oder D₂O versetzten Lösungen von **2b** in THF neben 35% unverändertem

⁴⁾ Es wurde keine vollständige Linienformanalyse vorgenommen, s. z. B. [4].

⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. H.-O. Kalinowski, Universität Giessen, für die Ermittlung der in *Tabelle 1* aufgeführten ΔG^\ddagger -Werte.

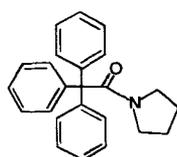
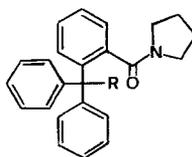
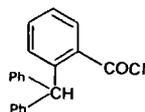
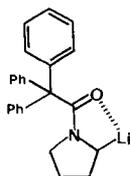
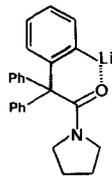
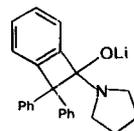
Tabelle 2. Umsetzungsprodukte **3** lithierter cyclischer Triphenylacetamide **2**

Ausgangsprodukte		Produkt	Ausbeute [%]
Amid	Elektrophil		
1a	C_6H_5-CHO		3a 62
1b	$(CH_3)_3C-CHO$		3b 38
1b	$(C_6H_5)_2C=O$		3c 52
1c	$(C_6H_5)_2C=O$		3d 39
1d	C_6H_5CHO		3e 13
1e	C_6H_5CHO		3f 71
1e	$C_6H_5CH_2Br$		3g 64
1f	$C_6H_5CH_2Br$		3h 66

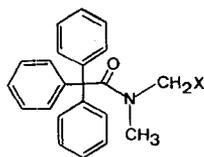
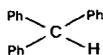
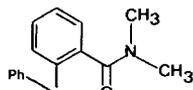
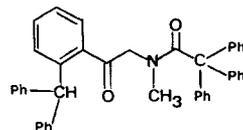
Ausgangsmaterial **1b** einen farblosen, kristallinen Feststoff in 54proz. Ausbeute. Mikroanalytische, spektroskopische und physikalische Daten wiesen ihn als ein Isomeres von **1b** aus. Die gleiche Verbindung **4a** ($R=H$) bildete sich nach Zugabe von enolisierbaren Carbonylderivaten zu Lösungen von **2b**, wobei höchstens Spuren von C,C-Verknüpfungsprodukten entstanden. Im 1H -NMR.-Spektrum fiel ein - laut Integration *einem* Proton entsprechendes - Singulett bei 6,1 ppm auf, das im Deuterolyseprodukt **4a** ($R=D$) fehlte und das wir einem entschirmten, aliphatischen Triphenylmethanwasserstoffatom⁶⁾ zuschrieben. Ein Isomeres **4a** ($R=H$) mit diesem Strukturelement würde formal durch 1,3-Verschiebung der Carbamoylgruppe in **1b** vom sp^3 -hybridisierten C-Atom zu einem sp^2 -hybridisierten Aromaten-C-Atom resultieren. Wir stellten also **4a** ($R=H$) auf einem unabhängigen Weg (aus dem bekannten [5] *o*-Benzhydryl-benzoylchlorid (**5**) und Pyrrolidin) her und bewiesen so zweifelsfrei seine Identität (s. exper. Teil). Die

6) Das Methinwasserstoffatom von Triphenylmethan hat eine 1H -NMR.-Verschiebung von 5,5 ppm.

treibende Kraft für die Umlagerung ist die Bildung eines stabileren Carbanions, also der Übergang vom in α -Stellung zum N-Atom metallierten Amid **2b** in das Trityllithiumderivat **4b**. Als Zwischenstufen kommen das *o*-metallierte [6] Amid **6** und das Benzocyclobutanon-Derivat **7** in Frage. Einen ähnlichen «unprecedented 1,3-acyl shift from alkyl to aryl carbon via a phenyl anion» [7] fanden und formulierten vor kurzem *Dyllick-Brenzinger & Stothers* bei der basenkatalysierten Umlagerung von Dimethylphenylacetophenon [7].

**1b****4a** R = H(D)
4b R = Li**5****2b****6****7**

Auch das *N*-(Lithiomethyl)amid **8a** des *N,N*-Dimethyltriphenylacetamids (**8b**) lagerte sich beim Aufwärmen auf Raumtemperatur oder bis zum Siedepunkt von THF um. Sorgfältige chromatographische Trennung der Produktgemische aus Zersetzungsansätzen lieferte neben Reaktant **8b** (10–20%) bis zu 20% Triphenylmethan (**9**), bis 40% des Umlagerungsproduktes **10**, bis 7% von dessen Folgeprodukt **11** (aus **8a** und **10**), sowie einige Prozente einer unbekanntenen Verbindung. Die Strukturen von **10** und **11** wurden wieder durch unabhängige Synthese bewiesen: die Umsetzung von *o*-Benzhydryl-benzoylchlorid (**5**) mit Dimethylamin führte zum Amid **10**, Acylierung des Lithiumderivates **8a** mit dem Säureamid **10** ergab das *N*-(2-Oxoalkyl)amid **11**.

**8a** X = Li
8b X = H**9****10****11**

Die hier beschriebenen Versuche zeigen die Grenzen der Einsatzmöglichkeiten metallierter Triphenylacetamide [1]: sekundäre, in α -Stellung zum N-Atom lithium-substituierte Derivate des Typs **2** lassen sich zwar erzeugen, sind aber zu

sperrig, um sich an enolisierbare Carbonylverbindungen zu addieren; eine auf den ersten Blick überraschende Umlagerung, die 1,3-Carbamoylverschiebung in die *o*-Position eines der Trityl-Benzolringe, verhindert den Einsatz von Reagentien wie **2** und **8a** bei Raumtemperatur.

Für grosszügige finanzielle Unterstützung danken wir der *Sandoz AG*, Basel, sehr herzlich.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Techniken und Geräte zum Arbeiten mit lithiumorganischen Reagenzien sind in früheren Arbeiten [1] [8] beschrieben. Die IR.-Spektren wurden mit den *Perkin-Elmer-297*- bzw. -283-Infrarotspektrometern, die Massenspektren mit einem *Varian-MAT-CH5*, die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit den Geräten *Jeol-Minimar-100* und *Varian-EM-390* und die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren mit dem *Varian-XL-100* aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (= 0 ppm) als inneren Standard und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben.

A. Herstellung der Triphenylacetamide 1a-1f. - *N,N*-(Trimethylen)triphenylacetamid (**1a**). Eine Lösung von 6,12 g (20 mmol) Triphenylacetylchlorid [3] in 40 ml THF wurde bei RT. zu einer heftig gerührten Lösung von 1,4 ml (20 mmol) Azetidin (= Azetan) und 4 ml (29 mmol) Triäthylamin in 30 ml THF getropft. Nach 14 Std. Rühren bei RT. wurde die entstandene weisse Suspension in 20 ml Wasser gegossen und 3mal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden jeweils mit 10 ml 0,5*N* HCl, 10proz. KOH-Lösung, dann mit 20 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand ergab nach Umkristallisation aus Äthanol 4,1 g (63%) **1a**, Smp. 185°. - IR. (KBr): 3045, 3020, 2990, 2950, 2940, 2890, 2870, 1630, 1595, 1490, 1440, 1400, 1295, 1140, 1035, 760, 745, 700, 640, 600. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,2 (*s*, 15 arom. H); 4,1 (*t*, *J* = 8, 2 H, CH_2N *cis* zu CO); 3,02 (*t*, *J* = 8, 2 H, CH_2N *trans* zu CO); 1,67 (*m*, 2 H, CH_2). - MS.: 327 (M^+), 243 (100, Ph_3C), 165 (29), 149 (9), 84 (12).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}$ (327,4) Ber. C 84,37 H 6,46 N 4,27% Gef. C 84,23 H 6,52 N 4,24%

N,N-(Tetramethylen)triphenylacetamid (**1b**). Zu 2,07 g (30 mmol) Pyrrolidin und 4,8 ml (35 mmol) Triäthylamin in 50 ml THF wurden bei RT. 9,18 (30 mmol) Triphenylacetylchlorid in 60 ml THF getropft. Nach 20 Std. Rühren bei RT. wurde aufgearbeitet. Umkristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Äthanol lieferte 7,3 g (71,5%) **1b**, Smp. 188,5°. - IR. (KBr): 3060, 3030, 1630, 1545, 1540, 1490, 1445, 1390, 1185, 765, 750, 705, 695, 640, 600. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,32 (*s*, 15 arom. H); 3,71 (*t*, *J* = 7, CH_2N *cis* zu CO); 2,48 (*t*, *J* = 7, 2 H, CH_2N *trans* zu CO); 1,67 (*m*, 4 H, CH_2CH_2). - $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3): 171,0 (*s*, CO); 142,7 (3 *s*, 3 arom. C); 130,3 (6 *d*, 6 *o*-C); 127,5 (6 *d*, 6 *m*-C); 126,4 (3 *d*, 3 *p*-C); 67,7 (*s*, 1 C, Ph_3C); 48,1 (*t*, 1 C, CH_2N *cis* zu CO); 67,6 (*t*, 1 C, CH_2N *trans* zu CO); 26,4 (*t*, 1 C, CH_2); 23,0 (*t*, 1 C, CH_2). - MS.: 341 (11, M^+), 243 (100, Ph_3C), 228 (9), 165 (33), 98 (32, $M^+ - 243$), 71 (11), 69 (11).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$ (341,5) Ber. C 84,42 H 6,79 N 4,10% Gef. C 84,48 H 6,87 N 4,03%

N,N-(Pentamethylen)triphenylacetamid (**1c**). Eine heftig gerührte Lösung von 1,2 g (15 mmol) Piperidin und 2,74 ml (20 mmol) Triäthylamin in 50 ml THF wurde bei RT. mit 4,6 g (15 mmol) Triphenylacetylchlorid in 20 ml THF versetzt und nach 20 Std. Rühren bei RT. aufgearbeitet: 3,95 g (74%) kristallines **1c**, Smp. 169,5° (Äthanol). - IR. (CDCl_3): 3090, 3060, 3040, 2940, 2860, 1630, 1600, 1490, 1450, 1435, 1280, 1235, 1140, 1020. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,3 (*s*, 15 arom. H); 3,82-3,50 (*m*, 2 H, CH_2N *cis* zu CO); 3,12-2,70 (*m*, 2 H, CH_2N *trans* zu CO); 1,65-1,20 (*m*, 6 aliph. H). - MS.: 355 (38, M^+), 262 (10), 243 (100, Ph_3C), 228 (7), 215 (5), 165 (56), 112 (56), 69 (29), 41 (14).

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}$ (355,5) Ber. C 84,47 H 7,08 N 3,94% Gef. C 84,06 H 7,18 N 4,06%

N,N-(3-Phenylpentamethylen)triphenylacetamid (**1d**). Die Umsetzung von 3,2 g (20 mmol) 4-Phenylpiperidin [in Gegenwart von 3,4 ml (25 mmol) Triäthylamin] mit 6,12 g (20 mmol) Triphenylacetylchlorid lieferte nach 15 Std. Rühren bei RT. und Aufarbeitung 5,9 g (68%) **1d** vom Smp. 207° (Äthanol). – IR. (KBr): 3090, 3060, 3030, 3000, 2950, 2940, 2000, 1860, 1640, 1600, 1495, 1450, 1415, 1270, 1210, 1010, 755, 710, 700, 640. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,3 (s, 15 arom. H); 7,25–6,80 (m, 5 H, C₆H₅); 5,2–4,8 (m, 1H, H_{aq} von CH₂N *cis* zu CO); 3,9–3,4 (m, 1H, H_{aq} von CH₂N *trans* zu CO); 3,9–3,3 (m, 3 H, 2 H_{ax} von CH₂NCH₂, HCPh); 2,1–1,0 (m, 4 H, H₂C(2), H₂C(4)).

C₃₁H₂₉NO (431,5) Ber. C 86,27 H 6,77 N 3,24% Gef. C 86,07 H 6,92 N 3,20%

N-Triphenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**1e**). Ein Gemisch von 4 g (30 mmol) Tetrahydroisochinolin und 4,8 ml (35 mmol) Triäthylamin in 100 ml THF wurde mit 9,18 g (30 mmol) Triphenylacetylchlorid in 60 ml THF versetzt, 12 Std. bei RT. gerührt und aufgearbeitet: 10,4 g (86%) kristallines **1e** vom Smp. 176° (Äthanol). – IR. (KBr): 3090, 3060, 3040, 2930, 2910, 1645, 1600, 1490, 1445, 1415, 1225, 1215, 1060, 760, 745, 700, 640, 605. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,3–6,9 (m, 19 arom. H); 4,9 und 4,0 (2 s, br., 2 H, 2 H–C(1), (Z/E)-Gemisch); 3,3–2,7 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 2,0–1,6 (m, 2 H, 2 H–C(4)). – MS.: 403 (M⁺), 310 (3), 243 (100, Ph₃C), 228 (5), 214 (4), 165 (43), 160 (38, M⁺ – Ph₃C), 142 (7), 117 (6), 105 (2), 91 (4), 77 (2), 51 (1), 39 (1).

C₂₉H₂₅NO (403,3) Ber. C 86,32 H 6,24% Gef. C 85,90 H 6,26%

4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-*N*-triphenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**1f**). Zu 2,94 g (20 mmol) 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin [9] und 4 ml (29 mmol) Triäthylamin in 100 ml THF wurden innert 15 Min. bei RT. unter Rühren 6,12 g (20 mmol) Triphenylacetylchlorid in 120 ml THF getropft. Nach 14 Std. Rühren bei RT. und üblicher Aufarbeitung wurden 7,6 g hellgelbes Pulver isoliert, das nach Umkristallisation aus Äthanol in farblosen Kristallen anfiel: 7,0 g (74%) **1f**, Smp. 236°. – IR. (KBr): 3440, 3060, 3040, 2930, 2830, 1635, 1515, 1490, 1465, 1440, 1260, 1215, 1120, 745, 700. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,25 (s, 15 arom. H); 6,85 (br. s, 1H, H–C(8)); 5,80 (br. s, 1H, H–C(5)); 5,2–4,0 (m, 2 H, 2 H–C(1)); 3,8 (br. s, 6 H, 2 CH₃O); 3,7–2,8 (m, 3 H, 2 H–C(3), HO).

C₃₁H₂₉NO₄ (479,6) Ber. C 77,63 H 6,09 N 2,92% Gef. C 77,38 H 6,18 N 2,84%

B. Erzeugung der *N*-(Lithiomethylen)amide **2 und Umsetzung mit Elektrophilen.** – *Allgemeine Vorschrift für die Metallierung 1→2 und Umsetzung mit Elektrophilen.* Das Triphenylacetamid (10 mmol) wird unter Erwärmung in 120 ml THF gelöst und unter heftigem Rühren auf –40° abgekühlt, wobei einige Amide teilweise feinpulvrig ausfallen. Die klaren Lösungen oder die Suspensionen werden mit 10 mmol *s*-BuLi oder *t*-BuLi (s. unten, Einzelvorschriften) versetzt. Danach lässt man die Badtemp. innert 20 Min. auf 0° steigen, vertauscht das Kältebad mit einem Eisbad und rührt weitere 30–45 Min. Die klare, tiefrote Lösung wird nach erneutem Abkühlen auf –40° mit dem jeweiligen Elektrophil (in Substanz oder – bei Feststoffen – als konz. THF-Lösung) versetzt. Alle Reaktionsmischungen werden wie folgt aufgearbeitet: nach Beendigung der Reaktion wird bei 0° mit 1 Mol-Äquiv. Eisessig versetzt, in einen Scheidetrichter mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gegossen und 3mal mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden nochmals mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die nach Abziehen des Lösungsmittels i.RV. zurückbleibenden Rohprodukte – gelbe Öle oder Schäume – werden durch Chromatographie oder Umkristallisation gereinigt.

Herstellung von N,N-[1-(*a*-Hydroxybenzyl)trimethylen]triphenylacetamid (**3a**). Eine Lösung von 1,64 g (5 mmol) **1a** in 30 ml THF wurde mit 5 mmol *t*-BuLi bei –40° metalliert und mit 0,5 ml (5 mmol) Benzaldehyd versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei –10° wurde aufgearbeitet. Das erhaltene hellgelbe, ölige Rohprodukt (1,7 g) kristallisierte aus Äthanol: 1,34 g (62%) **3a**, Smp. 213°. – IR. (KBr): 3440, 3080, 3060, 3015, 2980, 2950, 2880, 1630, 1600, 1490, 1450, 1435, 1325, 1140, 760, 750, 710, 645. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,7–7,4 (m, 5 H, Ph); 7,28 (s, 15 H, Ph₃C); 4,0–2,9 (m, 4 H, CH₂N, CHN, H–C(*a*)); 2,5–1,8 (m, 3 H, CH₂, HO). – MS.: 433 (2, M⁺), 432 (1, M⁺ – 1), 415 (1, M⁺ – H₂O), 326 (5, M⁺ – C₇H₇O), 269 (21), 243 (100, Ph₃C), 165 (70), 115 (4), 105 (6), 91 (8), 77 (6).

C₃₀H₂₇NO₂ (433,5) Ber. C 83,11 H 6,27 N 3,23% Gef. C 82,82 H 6,25 N 3,22%

Herstellung von N,N-[1-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)tetramethylen]triphenylacetamid (3b). Zu 1,0 g (3 mmol) **1b** in 40 ml THF wurden bei -40° 3,15 Äquiv. *t*-BuLi gespritzt. Es wurde noch 45 Min. bei 0° gerührt und dann bei -40° mit 0,3 g (3 mmol) Pivalaldehyd versetzt. Nach 1 Std. Rühren und Aufarbeitung der orangefarbenen Lösung wurden 0,98 g gelbes Öl erhalten, das über Kieselgel mit Äther chromatographiert wurde: 0,48 g (38%) farbloses, kristallines **3b** vom Smp. 145° (Äthanol). - IR. (KBr): 3450, 3050, 2960, 2870, 1625, 1605, 1490, 1440, 1395, 740, 725, 700, 640. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,3 (s, 15 H, 3 Ph); 4,6 (m, 1H); 3,3-2,5 (m, 2 H); 2,15-1,30 (m, 6 H); 1,5 und 0,98 (2 s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). - MS.: 427 (5, M^+), 370 (4, $M^+ - \text{C}_4\text{H}_6$), 340 (14, $M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$), 243 (100, Ph_3C), 288 (4), 184 (16, $M^+ - \text{Ph}_3\text{C}$), 165 (45, 243 - C_6H_6), 114 (45), 98 (6), 57 (10, C_4H_9).

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (427,6) Ber. C 81,46 H 7,78 N 3,27% Gef. C 81,37 H 7,88 N 3,00%

*Herstellung von N,N-[1-(*a*-Hydroxybenzhydryl)tetramethylen]triphenylacetamid (3c).* Nach Metallierung von 1,0 g (3 mmol) **1b** mit 1 Mol-Äquiv. *s*-BuLi und Versetzen mit 0,54 g (3 mmol) Benzophenon in 5 ml THF wurde nach 1 Std. Reaktion bei 0° aufgearbeitet: 1,23 g hellgelbes Öl, das über Kieselgel mit Äther chromatographiert wurde. Es wurden 0,81 g (52%) weisses pulvriges **3c** erhalten. Smp. 207° (Äthanol). - IR. (KBr): 3420, 3090, 3060, 3030, 2970, 2880, 1630, 1600, 1590, 1495, 1450, 1400, 1280, 1190, 1040, 1005, 1000, 920, 755, 730, 705, 645. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,5-6,9 (m, 25 arom. H); 3,7-3,5 (m, 1H, CHN); 2,9-2,2 (m, 3 H, CH_2N , HO); 1,9-1,2 (m, 4 H, CH_2CH_2).

$\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (523,7) Ber. C 84,86 H 6,35 N 2,60% Gef. C 84,62 H 6,92 N 3,17%

*Herstellung von N,N-[1-(*a*-Hydroxybenzhydryl)pentamethylen]triphenylacetamid (3d).* Eine Lösung von 1,07 g (3 mmol) **1c** in 40 ml THF wurde bei -40° mit 1 Mol-Äquiv. *t*-BuLi versetzt und noch 30 Min. bei -10° gerührt. Nach Zuspritzen einer Lösung aus 0,54 g (3 mmol) Benzophenon in 3 ml THF bei -40° wurde 1 Std. bei -18° gerührt, dann aufgearbeitet. Es wurden 1,1 g hellgelbes Öl erhalten, das über Kieselgel mit Äther chromatographiert wurde (Rf 0,38): 615 mg (37%) **3d**. Smp. 198° (Äthanol/Hexan). - IR. (KBr): 3420, 3090, 3060, 3030, 3000, 2970, 2900, 2860, 1640, 1595, 1580, 1495, 1450, 1430, 1370, 1210, 1160, 1105, 1010, 1000, 750, 700, 640. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,5-6,9 (m, 25 arom. H); 3,80-2,75 (m, 4 H, CHN, CH_2N , HO); 1,7-1,2 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

$\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (537,7) Ber. C 84,88 H 6,56 N 2,60% Gef. C 85,02 H 6,74 N 2,49%

*Herstellung von N,N-[1-(*a*-Hydroxybenzyl)-3-phenyl-pentamethylen]triphenylacetamid (3e).* Zu 524 mg (1,21 mmol) **1d** in 30 ml THF wurden bei -50° 1,3 ml (1,53 mmol) *t*-BuLi gegeben. Nach 4 Std. Aufwärmenlassen auf 0° wurde wieder auf -40° abgekühlt und mit 162 mg (1,53 mmol) Benzaldehyd versetzt. Nach 3 Std. bei RT. und Aufarbeitung wurden 563 mg gelbes, kristallines Rohprodukt erhalten, das über 40 g SiO_2 mit Pentan/Äther/Methylenchlorid 15:4:1 chromatographiert wurde. Neben 335 mg **1d** (64%) und 60 mg Benzylalkohol wurden 83 mg (13%) **3e** als farblose Kristalle isoliert. Smp. $161-174^{\circ}$ (Diastereomereengemisch). - IR. (CHCl_3): 3060, 2995, 2940, 2850, 1950, 1880, 1810, 1615, 1498, 1450, 1370, 1285, 1265, 1185, 1150, 1105, 1030, 1005, 995, 700, 650, 600. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,50-6,85 (m, 25 arom. H); 6,17 und 5,97 (2 br. s, 1 H, H-C(*a*), (*Z/E*)-Gemisch); 4,88 (br. t, 1 H, CHN); 3,6-0,8 (m, 8 H, CH_2CPh , CH_2CH_2 , HO). - MS.: 433 (4), 432 (17), 431 (51), 272 (7), 271 (31), 270 (100), 269 (4), 242 (4), 241 (11), 239 (5), 165 (21), 162 (4), 160 (13), 150 (4), 140 (10), 139 (18), 91 (5), 77 (3), 56 (6).

$\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (537,4) Ber. C 84,88 H 6,56 N 2,60% Gef. C 84,81 H 6,75 N 3,06%

*Herstellung von 1-(*a*-Hydroxybenzyl)-2-triphenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (3f).* Die Lösung von 1,0 g (2,5 mmol) **1e** wurde zunächst mit *s*-BuLi und dann mit 0,26 g (2,5 mmol) Benzaldehyd versetzt. Aufarbeitung und Kristallisation des hellgelben öligen Rohproduktes aus Äthanol lieferten 903 mg (71%) **3f** vom Smp. $141-142^{\circ}$. - IR. (KBr): 3440, 3090, 3060, 3020, 2920, 2910, 1620, 1600, 1585, 1500, 1450, 1430, 1235, 1220, 1055, 1020, 760, 750, 705, 685. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,4-6,8 (m, 24 arom. H); 6,2 und 5,3 (2 m, 1H, H-C(*a*), (*Z/E*)-Gemisch); 3,7-2,8 (m, 3 H, H-C(1), 2 H-C(3)); 2,2-1,3 (m, 3 H, 2 H-C(4), (*Z/E*)-Gemisch, HO). - MS.: 509 (M^+), 491 (0,5, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 402 (37, $M^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$), 243 (100, Ph_3C), 165 (30), 107 (3, $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$), 77 (3).

$\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (509,5) Ber. C 84,84 H 6,39 N 2,74% Gef. C 84,70 H 6,13 N 2,50%

Herstellung von 1-Benzyl-2-triphenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (3g). Eine Lösung von 1,0 g (2,5 mmol) **1e** in 30 ml THF wurde bei -40° mit 2,6 mmol *s*-BuLi versetzt. Nach 45 Min. Rühren bei 0° wurde auf -40° abgekühlt, mit 0,3 ml (2,5 mmol) Benzylbromid versetzt (Spritze) und weitere 2 Std. bei 0° gerührt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,2 g hellgelbes Öl, das langsam kristallisierte. Der Feststoff wurde in Äther aufgeschlämmt und abgesaugt: 0,79 g (64%) feinkristallines, farbloses **3g** vom Smp. 215–216° (Äthanol). - IR. (KBr): 3080, 3060, 3020, 3000, 2940, 2910, 1640, 1600, 1570, 1490, 1450, 1445, 1415, 1205, 1020, 960, 750, 745, 700, 690. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7.6–6.0 (*m*, 24 arom. H); 3,7–2,7 (*m*, 3 H, 2 H–C(3), H–C(1)); 2,3–1,3 (*m*, 4 H, 2 H–C(4), 2 H–C(*a*)) - MS.: 493 (0,5, M^+), 402 (22, $M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$), 243 (100, Ph_3C), 165 (29), 160 (7), 91 (22, C_7H_7), 83 (23), 42 (25).

$\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}$ (493,6) Ber. C 87,50 H 6,32 N 2,83% Gef. C 87,35 H 6,29 N 2,79%

Herstellung von 1-Benzyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-triphenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (3h). Zu einer Reaktionslösung aus 2,4 g (5 mmol) **1f** in 150 ml THF und 8 ml (10 mmol) *s*-BuLi (bei -40° vereinigt und 30 Min. bei 0° gerührt) wurden bei -40° 0,6 ml (5 mmol) Benzylbromid gegeben, wobei sich die Lösung von dunkelrot nach gelb verfärbte. Weitere 2 Std. Rühren bei 0° und übliche Aufarbeitung lieferten 2,07 g hellgrünen Schaum, der aus Äthanol/Hexan umkristallisiert 1,88 g (66%) **3h** als farblose Kristalle vom Smp. 146° (Hexan) lieferte. - IR. (KBr): 3450, 3060, 3030, 2960, 2950, 2850, 1635, 1515, 1495, 1450, 1405, 1260, 1240, 1135, 1115, 740, 700. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7.4–6.9 (*m*, 20 arom. H); 6,6 und 6,3 (2 *s*, 2 H, H–C(5), H–C(8)); 5,90–5,65 (*m*, 1 H, H–C(4)); 4,7–2,3 (*m*, 6 H, H–C(1), 2 H–C(*a*), 2 H–C(3), HO); 3,75 und 3,35 (2 br. *s*, 6 H, 2 CH_3O). - MS.: 569 (M^+), 478 (12, $M^+ - 91$), 460 (2,4, 478–18), 243 (100, Ph_3C), 228 (1,5), 190 (2,4), 165 (10), 94 (4,5), 91 (2, C_7H_7), 69 (10), 57 (5), 43 (6).

$\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ (569,7) Ber. C 80,11 H 6,19 N 2,46% Gef. C 79,94 H 6,35 N 2,34%

C. Versuche über die Umlagerung der lithiierten Triphenylacetamide 2b und 8a. - *Bildung von N,N-(Tetramethylen)-o-benzhydryl-benzamid (4a, R=H).* - a) *Elektrophil-induzierte Umlagerung von 2b.* Eine Lösung von 1,02 g (3 mmol) **1b** in 40 ml THF wurde mit 1 Mol-Äquiv. *t*-BuLi bei -40° metalliert und bei 0° 30 Min. gerührt. Zu der dunkelroten Lösung wurden bei -40° 0,22 ml (3 mmol) Isobutyraldehyd gespritzt (schlagartige Entfärbung). Nach 30 Min. Rühren bei 0° wurde wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographische Auftrennung des gelben öligen Rohproduktes (1,24 g) über Kieselgel mit Äther lieferte neben 0,36 g **1b** (Rf 0,28) 0,56 g (42,2%) kristallines **4a** (R=H) mit Rf 0,48 und Smp. $164\text{--}165^{\circ}$ (Äther).

b) *Umlagerung in siedendem THF.* In einem mit Rückflusskühler versehenen Metallierkolben wurden wie oben 3 mmol **1b** mit *t*-BuLi metalliert. Es wurde auf RT. aufwärmen gelassen und dann noch 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 1 ml Wasser oder D_2O und üblicher Aufarbeitung wurden aus 0,96 bzw. 0,93 g Rohprodukt 0,55 g (54%) **4a** (R=H) bzw. 0,5 g (48,8%) **4a** (R=D) chromatographisch abgetrennt. Daten von **4a** (R=H): IR. (KBr): 3060, 3020, 2970, 2870, 1610, 1595, 1495, 1430, 1340, 775, 755, 750, 700, 615. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7.35–6.90 (*m*, 14 arom. H); 6,09 (*s*, 1 H, H–C(*a*), fehlt bei **4a** (R=D)); 3,40 (*t*, $J=7$, CH_2N *cis* zu CO); 2,52 (*t*, $J=7$, CH_2N *trans* zu CO); 1,72–1,05 (*m*, 4 H, CH_2CH_2). - $^{13}\text{C-NMR}$. (CDCl_3): 169,2 (*s*, CO); 142,5 (*s*, 2 C, C–CH–C); 141,4 (*s*, 1 C, C–CHPh₂); 138,2 (*s*, 1 C, C–CO–N); 129,55 (*d*); 128,5 (*d*); 128,2 (*d*); 126,2 (*d*); 126,0 (*d*); 52,2 (*d*, 1 C, CHPh₂); 48,3 (*t*, 1 C, CH_2N *cis* zu CO); 44,9 (*t*, 1 C, CH_2N *trans* zu CO); 25,2 (*t*) und 24,1 (2 *t*, 2 C, CH_2CH_2). - MS.: u.a. 341 (33, M^+), 270 (85), 223 (26), 205 (25), 193 (20), 149 (100), 97 (35), 85 (32), 70 (50, $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$), 37 (85), 43 (20). - Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung: Gef. 348,65, Ber. 341,45.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$ (341,4) Ber. C 84,42 H 6,79 N 4,10% Gef. C 84,21 H 6,91 N 4,05%

Unabhängige Synthese von 4a. Die zum *o*-Benzhydrylbenzoylchlorid (**5**) führende, bekannte Synthese [10] wurde modifiziert: a) *Herstellung von 3,3-Diphenylphthalid.* Eine Lösung von 10,6 g (47 mmol) *o*-Benzoylbenzoesäure in 150 ml THF wurde bei -78° mit 100 ml (111 mmol) Phenyllithium versetzt und noch 2 Std. bei -78° gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert, dann die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert, das ausgefällte 3,3-Diphenylphthalid in Äther gelöst, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wurden 12,6 g (94%) 3,3-Diphenylphthalid erhalten, Smp. 112° ([10]: 112°).

b) *Herstellung von 2-Benzhydrylbenzoesäure.* Das Diphenylphthalid [6,37 g (22,25 mmol)] wurde mit konz. äthanolischer NaOH-Lösung so lange gekocht, bis die Lösung nach Wasserzugabe und Abdestillieren des Alkohols klar blieb (ca. 1 Std.). Die Lösung wurde mit 10 g Zinkstaub versetzt, 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann mit Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Methylchlorid extrahiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft: 6,2 g (95%) 2-Benzhydrylbenzoesäure als farblose Kristalle, Smp. 156° (Äthanol) ([10]: 155-157°).

c) *Herstellung von 2-Benzhydrylbenzoylchlorid (5).* Eine Lösung von 2,9 g (10,3 mmol) 2-Benzhydrylbenzoesäure in 30 ml Chloroform/Schwefelkohlenstoff 1:1 wurde bei RT. mit 2,55 g (8,7 mmol) Thionylchlorid und 3 Tropfen Dimethylformamid versetzt und bei RT. bis zur Beendigung der HCl-Gasentwicklung gerührt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wurden 2,8 g (89%) 2-Benzhydrylbenzoylchlorid als gelber Feststoff erhalten, Smp. 83° ([5]: 84°).

d) *Bildung von 4a (R=H) aus 5 und Pyrrolidin.* Die Lösung von 1,7 g (5,5 mmol) **5** in 15 ml Äther wurde unter Rühren zu einer Mischung aus 650 mg (6,4 mmol) Pyrrolidin, 455 mg (6,4 mmol) Triäthylamin und 15 ml Äther getropft. Nach 17 Std. Rühren bei RT. wurde, wie bei der Herstellung von **1a** beschrieben, aufgearbeitet: 1,25 g (66%) **4a** (R=H) vom Smp. 166° (Äther/Pentan), identisch mit der aus der Umlagerung von **2b** erhaltenen Substanz.

Zersetzung einer Lösung des metallierten Triphenylacetamids 8 zu N,N-Dimethyl-o-benzhydrylbenzamid (10) und N-(2-Benzhydrylphenacyl)-N-methyl-triphenylacetamid (11). Eine Lösung von 1,29 g (4,09 mmol) N,N-Dimethyl-triphenylacetamid (**8b**) wurde in 20 ml THF bei -40° mit 5,7 ml (4,5 mmol) *s*-BuLi versetzt. Die entstehende tiefrote Lösung von **8a** wurde auf RT. erwärmt und 14 Std. gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch 3mal mit je 10 ml Methylchlorid extrahiert, die org. Phase mit 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographische Auftrennung des Rohproduktes (1,3 g) über 65 g Kieselgel lieferte zunächst durch Eluieren mit Äther/Pentan 3:7 117 mg (12%) Triphenylmethan und 95 mg (4%) **11**, dann mit Äther/Pentan 2:3 125 mg (10%) **8b**, und schliesslich mit reinem Äther 503 mg (39%) **10**.

Eigenschaften von 10: Smp. 146°. - IR. (CHCl₃): 3185, 3160, 3000, 2935, 2860, 1625, 1600, 1495, 1475, 1450, 1410, 1400, 1270, 1185, 1110, 1080, 1070, 1030, 1005, 950, 920, 885, 860, 700, 660, 640, 620, 610. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,40-6,93 (*m*, 14 arom. H); 5,91 (*s*, 1H, H-C(*a*)); 2,85 und 2,09 (2 *s*, 6H, (CH₃)₂N). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 170,8 (C=O); 142,9, 141,4, 137,3 und 129,8-125,9 (arom. C); 52,6 (C(*a*)); 38,1 und 34,0 ((CH₃)₂N). - MS.: 316 (14, M⁺ + 1), 315 (54, M⁺), 272 (6), 271 (30), 270 (100), 269 (7), 253 (4), 242 (4), 241 (13), 239 (7), 194 (10), 193 (18), 165 (20), 105 (3), 77 (4).

C₂₂H₂₁NO (315,2) Ber. C 83,77 H 6,71 N 4,44% Gef. C 83,25 H 6,87 N 4,37%

Eigenschaften von 11: Smp. 219°. - IR. (CHCl₃): 3090, 3060, 3030, 2930, 2855, 1900, 1885, 1810, 1710, 1655, 1630, 1600, 1585, 1580, 1495, 1475, 1450, 1395, 1385, 1350, 1295, 1275, 1230, 1185, 1080, 1030, 1005, 980, 930, 910, 700, 653, 635, 620, 610. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,74-6,87 (*m*, 29 arom. H); 6,33 (*s*, 1H, H-C(*a*)); 4,00 (*s*, 2H, CH₂N); 2,03 (*s*, 3H, CH₃N). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 201,5 (ArCO); 173,3 (NCO); 143,2, 142,9 und 138,3 (quartäre arom. C); 130,4-126,2 (arom. C-H); 59,0 (CH₂N); 51,7 (C(*a*)); 38,6 (CH₃N). - MS.: 586 (17, M⁺ + 1), 585 (38, M⁺), 567 (14), 314 (27), 298 (14), 271 (14), 244 (22), 243 (100), 193 (10), 167 (17).

C₄₂H₃₅NO₂ (585,7) Ber. C 86,12 H 6,02 N 2,39% Gef. C 86,51 H 5,79 N 2,34%

Unabhängige Synthese von 10. Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 2,8 g (9,2 mmol) **5** in 20 ml Äther wurde in einem Rundkolben vorgelegt. Nach Zugabe von 1,5 g (33 mmol) Dimethylamin wurde mit einem Kühlfinger (Methanol/Trockeneis) verschlossen. Nach 17 Std. Rühren unter Ar bei RT. lieferte die Aufarbeitung 2,26 g (78%) **10** vom Smp. 146° (Äther/Pentan) ([5]: 146°), in jeder Beziehung identisch mit der aus dem Zerfall von **8a** stammenden Substanz (s. oben).

Unabhängige Synthese von 11. Eine Lösung von 253 mg (0,8 mmol) **8b** in 20 ml THF wurde bei -78° mit 0,7 ml (0,88 mmol) einer Lösung von *s*-BuLi in Isopentan metalliert [1]. Nach 45 Min. Rühren bei -78° wurden zu der tiefroten Lösung von **8a** 270 mg (0,88 mmol) **10** in 5 ml THF

gespritzt. Nach 1 Std. Rühren bei -78° wurde mit 20 ml Wasser versetzt, 3mal mit je 20 ml Äther extrahiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft: 513 mg hellgelbes Öl, das über 30 g Kieselgel mit Äther/Pentan steigenden Äthergehaltes chromatographiert wurde. Eindampfen des Eluats erhalten mit Äther/Pentan 1:4 lieferte 60 mg (13%) **11** vom Smp. 219° , in jeder Beziehung identisch mit dem oben beschriebenen Material.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *R. Schlecker, W. Lubosch & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 512 (1978); vgl. a. *T. Hassel & D. Seebach*, *Angew. Chem.* **91**, 427 (1979); *ibid. Int. Ed.* **18**, 399 (1979) und *W. Lubosch & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 102 (1980).
- [2] *H. Gilman & R. V. Young*, *J. Org. Chem.* **1**, 315 (1936).
- [3] *L. W. Jones & C. D. Hurd*, *J. Am. Chem. Soc.* **43**, 2438 (1921).
- [4] *H. Günther*, «NMR-Spektroskopie», G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973, Kap. VIII.
- [5] *C. S. Marvel & J. Harkema*, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2221 (1941).
- [6] *H. W. Gschwend & H. R. Rodriguez*, *Org. React.* **26**, 1-360 (1979).
- [7] *R. A. Dyllick-Brenzinger & J. B. Stothers*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 108.
- [8] *D. Seebach*, *Chem. Ber.* **105**, 487 (1972); *D. Seebach & D. Enders*, *ibid.* **108**, 1293 (1975); *R. Dammann, M. Braun & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2821 (1976).
- [9] *W. Wykypiel & D. Seebach*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1927 und dort zit. Lit.
- [10] *A. Baeyer*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **202**, 36 (1880).