

## Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 10. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

### Thermische und säurekatalysierte Umlagerung von N-Allyl-anilin und Derivaten\*

S. Jolidon und H.-J. Hansen\*\*

Institut de Chimie Organique de l'Université, Fribourg

#### Abstract

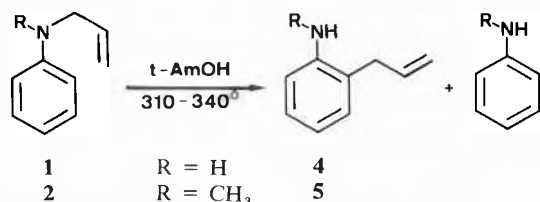
The thermal (t-amyl alcohol, 310 to 340°) and acid catalyzed (2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 145–170°) rearrangement of N-allyl-aniline (**1**), N-allyl-N-methyl-aniline (**2**) and (E)- and (Z)-N-but-2'-enyl-aniline [(E)- and (Z)-**3**] was investigated. In contrast to earlier reports [3,4], **1** rearranges thermally to yield 2-allyl-aniline (**4**), but an appreciable amount of aniline (30–40%), resulting from homolysis, is also formed (scheme 1). The kinetic secondary H/D isotope effect ( $k_H/k_D$ ) for the rearrangement of **1** and  $\beta,\gamma,\gamma\text{-d}_3\text{-1}$  is almost negligible ( $0,98 \pm 0,09$ ; 340°), but the deuterium in **4** is, in accordance with a [3,3]-sigmatropic process, exclusively located at C( $\alpha$ ) and C( $\beta$ ). The anilines **2** and (E)- and (Z)-**3** show, on heating, much higher portions of splitting ( $\approx 60\%$ ) and side reactions ( $\approx 20\text{--}30\%$ ). The amounts of the rearranged anilines **5** and **6** (with inverted allyl chain) are in the order of 10–20% (scheme 2). On the other hand, all anilines undergo clean [3,3]-sigmatropic transformations in 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to give the corresponding 2-allylated anilines **4**, **5** and **6**, respectively

\* Eingegangen am 12. November 1976

\*\* Prof. Dr. H.-J. Hansen, Institut de Chimie Organique de l'Université, Péroilles, CH-1700 Fribourg

(scheme 3). Almost no decomposition ( $< 2\%$ ) into aniline or N-methyl-aniline is observed. The acceleration factors ( $k_{H^+}/k_A$ ) at 310° are in the order of 10<sup>6</sup> (see table 1).

In Fortführung unserer Untersuchungen der thermischen und säurekatalysierten Umlagerung von N-Allyl-anilinen – Methylgruppen in  $\alpha$ -Stellung des Allylrestes tragend (vgl. [1,2]) – beschäftigten wir uns mit dem thermischen Verhalten von N-Allyl-(**1**), N-Allyl-N-methyl-(**2**) und (E)- und (Z)-N-But-2'-enyl-anilin [(E)- und (Z)-**3**] in neutralem und schwefelsaurem Milieu. Gemäss älteren Befunden ergibt **1** [3,4] oder auch N,N-Diallylanilin [4] bei der Thermolyse (250–700°) neben undefinierten harzigen Materialien nur die Spaltungsprodukte Anilin und gasförmige Kohlenwasserstoffe. Andererseits ist bekannt, dass **1** in Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid bei 140° in ca. 42% Ausbeute in 2-Allyl-anilin (**4**) übergeführt wird [5] (siehe auch [6]).



$$\text{R} = \text{H}: \quad k_{\text{U}} (330^\circ) = 7,75 \pm 0,51 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$\Delta H_{\text{U}}^\ddagger = 37,6 \pm 3,7 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta S_{\text{U}}^\ddagger = -17 \pm 6 \text{ e. u.}$$

$$k_{\text{S}} (330^\circ) = 3,27 \pm 0,21 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$\Delta H_{\text{S}}^\ddagger = 48 \pm 6 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta S_{\text{S}}^\ddagger = 1 \pm 10 \text{ e. u.}$$

$$\text{R} = \text{CH}_3: \quad k_{\text{U}} (330^\circ) = 3,03 \pm 0,19 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$\Delta H_{\text{U}}^\ddagger = 40,2 \pm 3,3 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta S_{\text{U}}^\ddagger = -14 \pm 6 \text{ e. u.}$$

$$k_{\text{S}} (330^\circ) = 9,77 \pm 0,61 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$\Delta H_{\text{S}}^\ddagger = 48 \pm 6 \text{ kcal/mol}$$

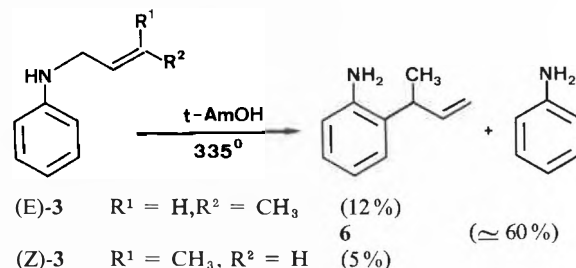
$$\Delta S_{\text{S}}^\ddagger = -2 \pm 8 \text{ e. u.}$$

Schema 1

Wir stellten fest, dass sich N-Allyl-anilin(1) in t-Amylalkohol (t-AmOH) [7] bei 310–340° in 2-Allyl-anilin (4) umlagert (Schema 1). Daneben tritt allerdings bis zu 40% Anilin als Spaltungsprodukt auf [8]. Weitere Produkte wurden praktisch nicht beobachtet (bei  $\tau_{1/2} < 1\%$ ). Die Umlagerung  $1 \rightarrow 4$  erfolgt mit nahezu gleicher Geschwindigkeit [9] auch in Undecan oder 1-Heptanol; die Spaltungsrate zu Anilin steigt dabei jedoch auf 50%. Obwohl ein kinetischer sekundärer H/D-Isotopeneffekt ( $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ ) bei der Umlagerung von 1 und  $\beta,\gamma,\gamma\text{-d}_3\text{-1}$  praktisch nicht auftritt ( $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$  (t-AmOH) =  $0,98 \pm 0,09$ ; 340°), muss die Umlagerung  $1 \rightarrow 4$  über einen cyclischen aktivierten Komplex erfolgen, denn eine präparative Erhitzung von  $\beta,\gamma,\gamma\text{-d}_3\text{-1}$  (1-Decanol, 310°) ergab in 13% Reinausbeute ausschliesslich  $\alpha,\alpha,\beta\text{-d}_3\text{-4}$ . Auch die Aktivierungsparameter der Umlagerung  $1 \rightarrow 4$  (Schema 1) stehen mit einem [3,3]-sigmatropischen Prozess im Einklang, während die Parameter der Spaltungsreaktion zu Anilin sehr gut denjenigen für eine Radikalreaktion entsprechen [11]. N-Methylsubstitution in 1 wirkt sich ungünstig auf die Amino-Claisen-Umlagerung aus, denn beim Erhitzen von 2 (t-AmOH, 320°) wird nur noch ca. 18% 2-Allyl-N-methyl-anilin (5) (Schema 1) erhalten, während die Spaltungsrate zu N-Methyl-anilin auf ca. 59% steigt. Daneben entstehen noch zu ca. 23% mehrere nicht näher untersuchte Nebenprodukte [14]. Die Parameter der Reaktion von 2 [10] lassen für die Bildung von 5 wiederum einen [3,3]-sigmatropischen Prozess zu, während die Entstehung von N-Methylanilin via eine homolytische Spaltungsreaktion [16] erfolgt.

$\gamma$ -Methylsubstitution in der N-Allylkette von Anilinen verhindert die Amino-Claisen-Umlagerung nahezu

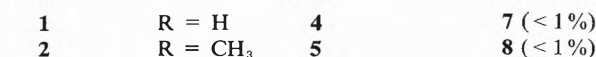
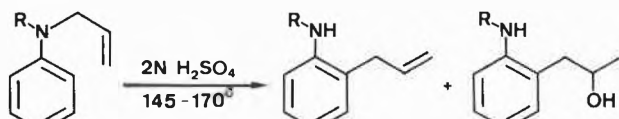
ganz. Beim Erhitzen von N-(E)- bzw. N-(Z)-But-2'-enyl-anilin [(E)- bzw. (Z)-3] in t-AmOH wird die erwartete 2-( $\alpha$ -Methylallyl)-Verbindung 6 nämlich nur noch zu 12 bzw. 5% erhalten [18] (Schema 2). Als Hauptreaktion ( $\approx 60\%$ ) wird die Spaltung von (E)- bzw. (Z)-3 zu Anilin beobachtet. Ferner tritt eine Reihe von Nebenprodukten ( $\approx 30\%$ ) auf, die nicht näher untersucht wurden. Die Inversion der Allylkette in 6 – 2-(E)- und (Z)-But-2'-enyl-anilin [2] sind unter den Nebenprodukten nicht nachweisbar – zeigt, dass es via eine [3,3]-sigmatropische Umlagerung gebildet worden sein muss.



Schema 2

Im Vergleich zu den rein thermischen Umlagerungen der Aniline 1, 2 und (E)- und (Z)-3, die zeigen, dass die Amino-Claisen-Umlagerung von N-Allyl-anilinen wesentlich empfindlicher auf Methylsubstitution in der Allylkette reagiert als die Claisen-Umlagerung entsprechender Allyl-phenyläther (vgl. [19]), verlaufen ihre säurekatalysierten Umlagerungen sehr einheitlich. Die Umlagerung von 1 in 2N Schwefelsäure bei 150 bis 170° ergibt nahezu ausschliesslich 2-Allyl-anilin (4) [20]. Die Menge an gebildetem Anilin beträgt  $< 1\%$ . Als weiteres Produkt (bei  $\tau_{1/2}$  0,8%) tritt 2-(2'-Hydroxypropyl)-anilin (7) – das Hydratisierungsprodukt von 4 – auf (Schema 3). Die Aktivierungsparameter der Umlagerung von 1 und 2 in der Aniliniumform (Schema 3) sind mit einem [3,3]-sigmatropischen Prozess kompatibel und mit denen der säurekatalysierten Umlagerung von N-( $\alpha,\alpha$ -Dimethylallyl)- [1] und N-( $\alpha$ -Methylallyl)-anilin [2] vergleichbar. Überdies ergibt die Umlagerung von  $\gamma,\gamma\text{-d}_2\text{-1}$  in 2N Schwefelsäure bei 185° ausschliesslich  $\alpha,\alpha\text{-d}_2\text{-4}$ . Andererseits findet man für die Umlagerung von 1 und  $\beta,\gamma,\gamma\text{-d}_3\text{-1}$   $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 0,98 \pm 0,13$  (2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 160°), was zeigt, dass im Übergangszustand der Anilinium-Umlagerung von  $1\text{-H}^+$  die Bildung der neuen C( $\gamma$ ),C(2)-Bindung noch nicht weit fortgeschritten sein kann [21].

Die säurekatalysierte Umlagerung von (E)- und (Z)-3 kann ebenfalls in 2N Schwefelsäure bei 160° ausgeführt werden [22]. Die Spaltung zu Anilin ist in beiden Fällen  $< 2\%$ . Bei Umsetzungen von (E)- und (Z)-3  $> 80\%$  treten neben 6 in Mengen bis zu gesamthaft 10% 4 Nebenprodukte auf [24]. Die ausschliessliche Bildung von 6 zeigt wiederum, dass auch die Anilinium-Umlagerung von (E)- bzw. (Z)-3- $\text{H}^+$  unter Inversion der Allylkette verläuft.



R = H:  $k(160^\circ) = 4,24 \pm 0,11 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$   
 $\Delta H^\ddagger = 27,1 \pm 4,0 \text{ kcal/mol}$   
 $\Delta S^\ddagger = -12 \pm 9 \text{ e.u.}$

R = CH<sub>3</sub>:  $k(160^\circ) = 8,98 \pm 0,67 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$   
 $\Delta H^\ddagger = 30,3 \pm 3,7 \text{ kcal/mol}$   
 $\Delta S^\ddagger = -3 \pm 9 \text{ e.u.}$

Schema 3

Die  $k_{\text{rel}}$ -Werte der bisher untersuchten thermischen ( $k_{\text{A}}$ ) und säurekatalysierten ( $k_{\text{H}^+}$ ) Amino-Claisen-Umlagerungen von N-allylierten Anilinen (vgl. Tabelle 1) zeigen, dass  $\alpha$ -Methylsubstituenten in der Allylkette die thermische Reaktion erwartungsgemäss beschleunigen, während Methylsubstituenten am N-Atom oder C( $\gamma$ )-Atom der Allylkette die Umlagerung im Vergleich zum Basissystem **1** verlangsamen [25]. Andererseits werden die Anilinium-Umlagerungen durch Methylsubstituenten grundsätzlich beschleunigt im Vergleich

Tabelle 1: Vergleich der relativen Umlagerungsgeschwindigkeiten ( $k_{\text{rel}}$ ) von N-Allyl-anilin (**1**) und methylsubstituierten Derivaten in t-AmOH und 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

$k_{\text{rel}}$	N-Allyl-anilin Substituent					
	kein (1)	N-CH <sub>3</sub> (2)	$\alpha$ -CH <sub>3</sub> [2]	$\alpha,\alpha$ -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> [1]	$\gamma$ -CH <sub>3</sub> (E)-3	$\gamma$ -CH <sub>3</sub> (Z)-3
$k_{\text{A}}(330^\circ)$	1,0	0,4	4,3	122	$\approx 0,1$	$\approx 0,1$
$k_{\text{H}^+}(160^\circ)$	1,0	2,1	48	13000	1,9	1,8
$k_{\text{H}^+}/k_{\text{A}}$	10 <sup>5 a)</sup>	10 <sup>6 a)</sup>	10 <sup>6 b)</sup>	10 <sup>7 c)</sup>	-	-

a) Für 310° berechnet

b) Für 290° berechnet

c) Für 250° berechnet

zu **1**. Besonders ausgeprägt ist der Effekt bei der  $\alpha$ -Methyl- und  $\alpha,\alpha$ -Dimethylverbindung. Wären ausschliesslich sterische Faktoren massgebend, so sollten die relativen  $k_{\text{A}}$ - und  $k_{\text{H}^+}$ -Werte der beiden letztgenannten Verbindungen vergleichbar sein. In der 10 bzw. 100mal stärkeren Beschleunigung der Anilinium-Umlagerung bei  $\alpha$ -Methylsubstitution spiegelt sich – zumindest zum Teil – die grössere Fähigkeit der methylsubstituierten Allylreste zur Stabilisierung der positiven Ladung im Übergangszustand der Anilinium-Umlagerung wider [27]. Die im Bereich von 10<sup>5</sup>–10<sup>7</sup> liegenden Beschleunigungsfaktoren ( $k_{\text{H}^+}/k_{\text{A}}$ ) der Amino-Claisen-Umlagerung der Aniline stehen mit dem Konzept einer Ladungsverteilung im Übergangszustand der Anilinium-Umlagerungen in Übereinstimmung (vgl. [1,2]). Für präparative Umlagerungen von N-Allyl- in 2-Allyl-aniline, die auch Ausgangsstoffe interessanter Photoumlagerungen sind [28], kommt praktisch nur die säurekatalysierte Reaktion in Frage.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Literatur und Anmerkungen

- 1 S. Jolidon und H.-J. Hansen: *Chimia* 30 (1976) 21.
- 2 S. Jolidon und H.-J. Hansen: *Chimia* 30 (1976) 23.
- 3 F. B. Dains, R. Q. Brewster, J. S. Blair und W. C. Thompson: *J. Amer. Chem. Soc.* 44 (1922) 2637.
- 4 F. L. Carnahan und C. D. Hurd: *J. Amer. Chem. Soc.* 52 (1930) 4586.
- 5 C. D. Hurd und W. W. Jenkins: *J. Org. Chem.* 22 (1957) 1418.
- 6 M. Schmid, H.-J. Hansen und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 105.
- 7 Umlagerungen in Pyrex-Ampullen von ca. 1 ml Inhalt, die mit ca. 0,05 ml 2% iger Lösungen der Aniline beschickt und unter Hochvacuum (0,01 Torr) abgeschmolzen wurden.
- 8 Die Spaltungsrate zu Anilin ist nur unter konstanten Arbeitsbedingungen reproduzierbar. Sie ist u. a. abhängig von der verwendeten Glassorte, was auf Wandeffekte bei der Spaltungsreaktion schliessens lässt. In Blei-Pottasche-Glas-Ampullen wurden bei 310° bis zu 45%, in Quarzglas-Ampullen bis zu 35% Anilin erhalten.
- 9 Bei 345° wurden folgende Umlagerungsgeschwindigkeiten ( $k_{\text{U}}$ ) gemessen:  $k_{\text{U}}$  (t-AmOH) =  $1,47 \pm 0,07 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{\text{U}}$  (Undecan) =  $1,29 \pm 0,06 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  und  $k$  (1-Heptanol) =  $0,80 \pm 0,06 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ .
- 10 Es wurde die Reaktandabnahme gas-chromatographisch gegenüber einem Standard gemessen und Umlagerung (U) und Spaltung (S) als Parallelreaktionen behandelt.
- 11 Berücksichtigt man den  $E_{\text{a}}$ -Wert der Gasphasenspaltung von N-Methyl-anilin in Anilinyll- und Methylradikal (60,0 kcal/mol [12]) und die Stabilisierungsenergie (SE) des Allylradikals ( $9,6 \pm 1,5 \text{ kcal/mol}$  [13]), so ergibt sich für die Spaltung von **1** ein  $E_{\text{a}}$  von  $\approx 50 \text{ kcal/mol}$ , was in sehr guter Übereinstimmung mit dem gefundenen  $E_{\text{a}}$  von  $49 \pm 6 \text{ kcal/mol}$  (t-AmOH) steht.
- 12 a. G. L. Esteban, J. A. Kerr und A. F. K. Trotman-Dickenson: *J. Chem. Soc.* 1963, 3879; vgl. auch:  
b. S. W. Benson und H. E. O'Neal: «Kinetic Data on Gas Phase Unimolecular Reactions», National Bureau of Standards, U. S. Government Printing Office, Washington D. C. 1970, S. 446.
- 13 K. W. Egger und A. T. Cocks: *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1537.
- 14 Nach Untersuchungen von K. W. Egger et al. [15] erleiden N-Alkyl-N-allylamine bei der Gasphasenpyrolyse eine Retro-En-Reaktion zu Alkyliden-iminen und Propen. Beim Anilin **2** würde diese Reaktion zu N-Phenyl-formimin und Propen führen. Folgereaktionen des instabilen Formimins könnten für die beachtliche Nebenproduktbildung verantwortlich sein.
- 15 a. K. W. Egger: *J. C. S. Perkin II* 1973, 2007;  
b. P. Vitins und K. W. Egger: *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 17;  
c. K. W. Egger und P. Vitins: *Int. J. Chem. Kin.* 6 (1974) 371; vgl. auch:  
K. W. Egger und P. Vitins: *J. Amer. Chem. Soc.* 96 (1974) 2714.
- 16 Die Gasphasenpyrolyse von N,N-Dimethyl-anilin zu N-Methylanilinyll- und Methylradikalen erfolgt mit  $E_{\text{a}} = 57,0 \text{ kcal/mol}$  [17] (vgl. auch [12b], S. 447). Unter Berücksichtigung von  $SE = 9,6 \pm 1,5 \text{ kcal/mol}$  für das Allylradikal [13] ergibt sich für die Spaltungsreaktion von **2** ein  $E_{\text{a}}$ -Wert von  $\approx 47 \text{ kcal/mol}$ . Der gefundene  $E_{\text{a}}$ -Wert von  $43,5 \pm 5 \text{ kcal/mol}$  (t-AmOH) kommt dem abgeschätzten sehr nahe. Gemäss einer Bemerkung in [15c] scheint die Gasphasenpyrolyse von **2** via Homolyse ausschliesslich N-Methyl-anilin zu liefern.
- 17 J. A. Kerr, M. Walter und A. F. K. Trotman-Dickenson: *J. Chem. Soc.* 1964, 3584.

- 18 (E)-3:  $k_U$  (t-AmOH, 335°)  $\simeq 7,4 \pm 1,2 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ;  
(Z)-3:  $k_U$  (t-AmOH, 335°)  $\simeq 9,1 \pm 1,8 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .
- 19 D. S. Tarbell: Org. Reactions 2 (1944) 1;  
S. J. Rhoads und N. R. Raulins: ibid. 22 (1975) 42.
- 20 Gleiche Ergebnisse liefert die Umlagerung von **1** in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure, Wasser, Dioxan (TWD; 2:1:1 v/v) bzw. in 95% iger Trifluoressigsäure. In letzterem Milieu erfolgt die Umlagerung von **1** 5mal rascher als in 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- 21 Zum Vergleich bestimmten wir  $k_H/k_D$  von Allyl-p-tolyläther und seinem  $\beta,\gamma,\gamma\text{-d}_3$ -Derivat in TWD (121°). Der Wert von  $0,97 \pm 0,13$  ist ebenfalls sehr klein.
- 22 (E)-3:  $k$  (2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 160°) =  $7,88 \pm 0,28 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ;  
(Z)-3:  $k$  (2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 160°) =  $7,79 \pm 0,13 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ .  
Umlagerungen von N-(E)-But-2'-enyl-N-methyl-anilinen in reiner Phosphorsäure bei 150° wurden kürzlich auch von A. Lattes et al. [23] beobachtet. Allerdings treten entsprechende trans- und cis-1,2,3-Trimethyl-indoline bis zu 30% als Folgeprodukte auf. – Bezüglich des thermischen Verhaltens von (E)-3 in konz. Salzsäure vgl. A. R. Bader, R. J. Bridgewater und P. R. Freeman: J. Amer. Chem. Soc. 83 (1961) 3319.
- 23 K. Krowicki, N. Paillous, M. Rivière und A. Lattes: J. Heterocycl. Chem. 13 (1976) 555;  
A. Lattes: in "Lectures in Heterocyclic Chemistry" (Eds. R. N. Castle und M. Tisler), HeteroCorporation, Utah (USA) 1976, Vol. III, S. 93.
- 24 Die Nebenprodukte stellen Folgeprodukte von **6** dar und zwar trans- und cis-2,3-Dimethyl-indolin sowie die beiden stereoisomeren Hydratisierungsprodukte.
- 25 Bei der thermischen Umlagerung von Allylphenyläthern wird  $k_U$  durch  $\gamma$ -Methylgruppen im Allylrest leicht erhöht:  $k$  (Allyl-phenyläther; Diphenyläther, 184,9°) =  $1,52 \pm 0,02 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  
 $k$  (But-2'-enyl-phenyläther; Diphenyläther, 184,9°) =  $1,61 \pm 0,02 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  [26].  
Es muss im wesentlichen also der +I-Effekt der Methylgruppe sein, der  $k_U$  der Amino-Claisen-Umlagerung bei N- und  $\gamma$ -Substitution herabsetzt.
- 26 H. L. Goering und R. R. Jacobson: J. Amer. Chem. Soc. 80 (1958) 3277; vgl. auch:  
L. D. Huestis und L. J. Andrews: ibid. 83 (1961) 1963;  
W. N. White und B. E. Norcross: ibid. 83 (1961) 1968.
- 27 Ein weiterer Beschleunigungseffekt wird sicher durch die erschwerte Solvation der Aniliniumionen bei  $\alpha$ -Methylsubstituenten in der Allylkette erwirkt. Vorversuche zeigten, dass N-( $\alpha,\alpha$ -Dimethylallyl)-2,6-dimethyl-anilin sich in 2N Schwefelsäure schon bei Raumtemperatur in 4-( $\alpha,\alpha$ -Dimethylallyl)-2,6-dimethyl-anilin umlagert.
- 28 U. Koch-Pomeranz, H.-J. Hansen und H. Schmid: Helv. Chim. Acta 58 (1975) 178;  
iidem: Helv. Chim. Acta, im Druck; vgl. auch [23].

## Synthesis of Indazoloquinones\*

W. Sucrow\*\* and U. Sandmann

Lehrgebiet Organische Chemie der Gesamthochschule Paderborn und Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin

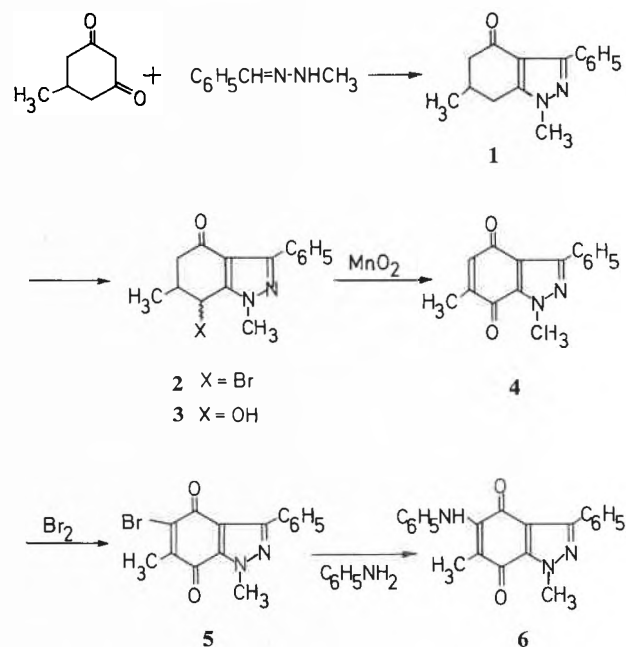
### Abstract

The indazolone **1** was prepared and served as a starting material for the synthesis of the quinone **6**, structurally related to the mitomycin antibiotics, in five steps via compounds **2** to **5**.

Recent activities in the synthesis of indazoloquinones, structurally related to the mitomycin antibiotics [1,2], prompt us to report on our own results in this field.

Oxidative condensation of 5-methyl-1,3-cyclohexanedione with benzaldehyde methylhydrazone in the manner described in earlier papers [3] gave the 1,6-dimethyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4-indazolone **1**. Treatment of **1** with N-bromosuccinimide introduced the bromine into the 7-position and led to a mixture of the epimers **2**. This is in agreement with the observation of Strakova e. a. [4] on a similar 6,6-dimethyl derivative and with a couple of 5- and 7-bromo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-4-indazolones which were prepared as models. Only the 7-bromo derivative shows a chemical shift at as low a field as **2** ( $\delta = 5.1$  ppm) for the proton next to bromine [5].

Subsequent hydrolysis of **2** gave the mixture of diastereomers **3** which on manganese dioxide oxidation yielded the indazoloquinone **4**. Introduction of an



amino function into position 5 could not be performed in one step, but was achieved by bromination to compound **5** and subsequent treatment with aniline to give the anilinoquinone **6** as an example of 5-amino-substituted derivatives of the quinone **4**.

\* Received December 23, 1976

\*\* Prof. Dr. W. Sucrow, Lehrgebiet Organische Chemie, Gesamthochschule Paderborn, Pohlweg 55, D-4790 Paderborn

## Experimental

The IR-spectra were recorded on a Beckman IR 9 in KBr pellets, the NMR-spectra on a Varian HA 100 in  $\text{CDCl}_3$  with TMS as an internal standard, values in  $\delta = \text{ppm}$ . All substances, except the diastereomeric mixtures **2** and **3** were analyzed and gave satisfactory elemental analyses.

1,6-Dimethyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-4-indazolone (**1**): A solution of 25 g benzaldehyde methylhydrazone, 27 g 5-methyl-1,3-cyclohexanedione and 4 ml glacial acetic acid in 400 ml benzene was refluxed 3 h, while air was gently bubbled through the solution. Evaporation, chromatography with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  on 500 g silica gel and crystallization from ethanol gave 23 g (51%) white crystals, M.P. 157°. – IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR: 1.15 (d, 3H); 2.1–2.9 (m, 5H); 3.76 (s, 3H); 7.2–7.4 (m, 3H), 8.0–8.1 (m, 2H).

1,6-Dimethyl-3-phenyl-4,7-dihydro-1*H*-4,7-indazolidione (**4**): 2.0 g **1** and 1.7 g N-bromosuccinimide were gently warmed in 100 ml carbon tetrachloride under illumination. Evaporation of the filtrate and crystallization from ethanol gave 1.7 g (64%) yellow **2**, M.P. 134°. – IR: 1670  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR: 1.22 (d, 3H); 2.2–2.5 (m, 1H); 2.50–2.55 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 5.07 (d, 1H); 7.3–7.4 (m, 3H), 8.0–8.1 (m, 2H); some of the signals are doubled due to mixture of epimers. – A solution of 0.40 g **2** in 100 ml acetone/water 1:1 was refluxed 2 h. Chromatography with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /3% methanol on 150 g silica gel and crystallization from ethanol gave 0.16 g (50%) **3**, M.P. 179°. – IR: 3470, 1655  $\text{cm}^{-1}$ . – A solution of 0.15 g **3** in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was stirred with 3.0 g active manganese dioxide. Evaporation of the filtrate and crystallization from ethanol gave 0.12 g (81%) **4**, yellow needles, M.P. 208–209°. – IR: 1675, 1655  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR: 2.10 (d, 3H, J = 2 Hz); 4.24 (s, 3H); 6.56 (q, 1H, J = 2 Hz); 7.3–7.4 (m, 3H), 8.1–8.2 (m, 2H).

5-Bromo-1,6-dimethyl-3-phenyl-4,7-dihydro-1*H*-4,7-indazolidione (**5**):

To a solution of 0.10 g **4** in 5 ml  $\text{CCl}_4$  and 30 ml glacial acetic acid was added 0.08 g bromine in 10 ml acetic acid. After 4 days

in the dark, 2.0 g sodium acetate was added and the solution refluxed 15 min. The mixture was poured into 250 ml water and the yellow precipitate recrystallized from ethanol: 0.10 g (76%) **5**, M.P. 184–186°. – IR: 1670, 1660  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR: 1.30 (s, 3H); 4.25 (s, 3H); 7.39–7.46 (m, 3H), 8.1–8.2 (m, 2H).

1,6-Dimethyl-3-phenyl-5-phenylamino-4,7-dihydro-1*H*-4,7-indazolidione (**6**):

To a solution of 0.10 g **5** in 50 ml ethanol was added a few drops of aniline. After 2 h at 60° the solution was evaporated and the residue chromatographed with petroleum ether/1–5% ether on 25 g silica gel. Recrystallization from ethanol gave 35 mg (34%) dark red crystals, M.P. 153°. – IR: 3295, 1665, 1625  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR: 1.63 (s, 3H); 4.27 (s, 3H); 7.64 (NH); 6.9–7.3 (m, 5H); 7.4–7.5 (m, 3H), 8.15–8.25 (m, 2H).

## Acknowledgements

Financial assistance from the Gesamthochschule Paderborn and support from the Schering AG Berlin and the Fonds der Chemischen Industrie is gratefully acknowledged.

## Literature

- 1 M. Akiba, Y. Kosugi and T. Takada: Chem. Pharm. Bull. 24 (1976) 1731;  
T. Takada, Y. Kosugi and M. Akiba: Tetrahedron Lett. 1974, 3283.
- 2 G. Kumar, A. P. Bhaduri and M. L. Dhar: Indian J. Chem. 12 (1974) 129.
- 3 W. Sucrow, M. Slopianka and A. Neophytou: Chem. Ber. 105 (1972) 2143;  
W. Sucrow, C. Mentzel and M. Slopianka: ibid. 106 (1973) 450.
- 4 I. A. Strakova, E. Gudriniece, A. Strakov and D. Zicane: Nov. Issled. Obl. Khim. Khim. Tekhnol., Mater. Nauchno-Tekh. Konf. Professorsko-Prepod. Sostava Nauchn. Rab. Khim. Fak. RPI 1972 (Pub. 1973) 25 [C. A. 82 (1975) 4173].
- 5 W. Sucrow, A. Fehlauer and U. Sandmann: unpublished results.

## Flow-Through System of High Stability for the Measurement of Ion Activities in Clinical Chemistry\*

H. F. Osswald, R. E. Dohner, T. Meier, P. C. Meier and W. Simon\*\*

Department of Organic Chemistry, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich

### Abstract

A flow-through arrangement for the potentiometric determination of ion activities using liquid membranes is presented. The system is designed for clinical application and gives a high long-term stability of the EMF measured (0.08 mV standard deviation over 24 hours) in blood serum samples. The reproducibility in the measurement of ion activities is compared to the one obtainable by other electrochemical techniques and to values observed in methods based on atomic spectroscopy.

The development of ion selective electrodes, especially of the liquid membrane type offers new possibilities for the measurement of clinically relevant ions such as  $\text{Ca}^{2+}$  [1],  $\text{Li}^+$  [1],  $\text{Na}^+$  [1,2],  $\text{K}^+$  [1],  $\text{NH}_4^+$  [1],  $\text{Cl}^-$  [3,4],  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$  [5,6], and  $\text{H}^+$  [7,8]. Since the response time of these electrodes is closely related to the speed with which the solution layers in proximity

to the membrane surface are displaced [9,10], the use of flow-through measuring systems is indicated. To establish the limitations of the sensors mentioned, the flow-through system shown schematically in Fig. 1, was developed. A peristaltic pump (Perpex Modell A, H. J. Guldener, Zurich) downstream of the common electrode chamber, where mixing of the sample with the reference solution (1M KCl) occurs, is used to transfer the liquids (1 to 18 ml/h). The reference electrolyte is forced into the sample stream through a sintered magnesium oxide diaphragm using a head of 500 mm of 1M KCl solution; the equivalent flow is 0.02 ml electrolyte per hour. Several ion selective electrodes may be stacked, each adding a dead volume of approx. 0.01 ml (only one is shown in Fig. 1). The electric potential difference between the reference electrode and any ion selective electrode is measured by a differential method relative to a common electrode (Pt-wire, Fig. 1). Multiplexing of the unity gain buffers

\* Received December 23, 1976

\*\* Prof. Dr. W. Simon, Laboratorium für Organische Chemie der ETHZ, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(one each seated on top of every electrode except common) is performed using C-MOS FET switches (Fig. 2). Thus it becomes feasible to switch back and forth between different electrodes within a very short time without interfering with the equilibration processes taking place at the membrane surface. The length of a measuring cycle is limited by the speed of the digital voltmeter (e.g. 100 ms). The flow-through system, including unity gain buffers, C-MOS FET switches, and difference amplifier is temperature regulated to  $21 \pm 0.1^\circ\text{C}$ .

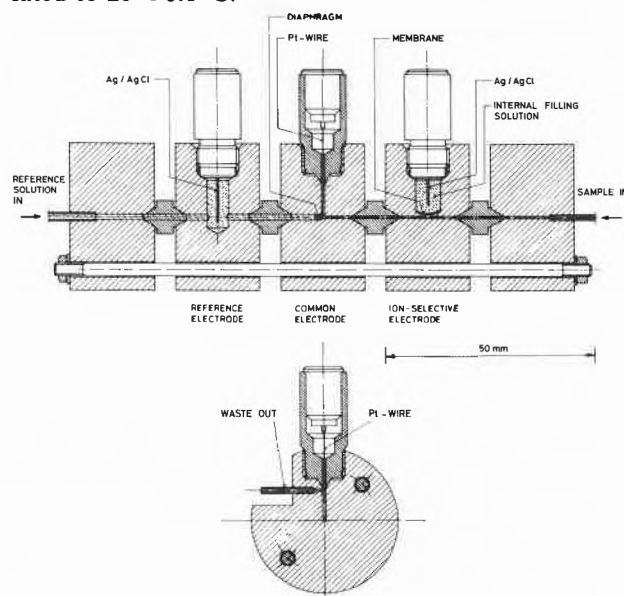


Fig. 1: Flow-Through Cell Arrangement with Transverse Cut Through Common Electrode (bottom)

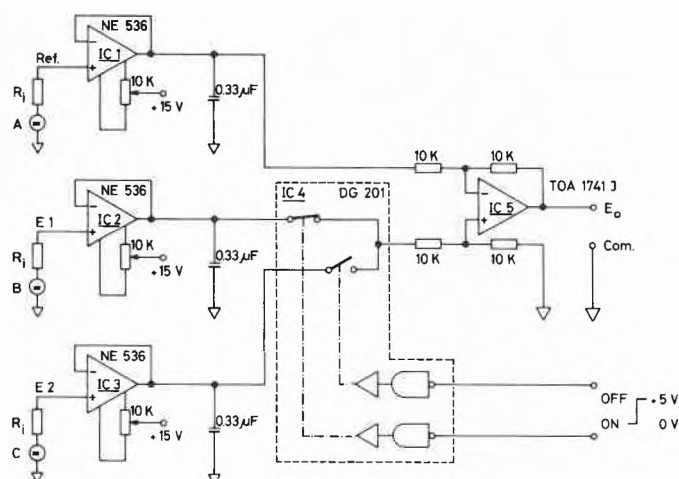


Fig. 2: Diagram of the electronic components used for multiplexing the ion electrodes.

*A, B, C*: EMF sources;  $R_i$ : input impedance; *E1, E2*: indicator electrodes; *Ref.*: reference electrode; *IC1, IC2, IC3*: unity gain buffers; *IC4*: C-MOS FET switch; *IC5*: differential amplifier;  $E_o$ : output.

Samples are introduced into a continuously flowing electrolyte by using a looptype injector (Cheminert

stream sampling valve model SSVA 8031, Laboratory Data Control, Division of Milton Roy Company, Riviera Beach, Florida). In order to reduce cross-contamination, air bubbles are introduced before and after every sample.

Replacing the sources *A* and *B* (Fig. 2) by resistors of  $270\text{ k}\Omega$  and  $56\text{ M}\Omega$  respectively, the stability of the electronic components was measured to be  $0.025\text{ mV}$  (standard deviation,  $N = 100$ ) over a period of 24 hours. Using a serum sample of constant  $\text{K}^+$ -activity (Technicon SMA Reference Serum 2) and a valinomy-cin-based PVC electrode in combination with the reference electrode indicated in Fig. 1, EMF reproducibilities (standard deviations) of  $0.03\text{ mV}$  ( $N = 50$ ) and  $0.08\text{ mV}$  ( $N = 150$ ) were obtained over periods of time of 8 and 24 hours respectively. For the short-term studies, the laboratory temperature was within  $0.5^\circ\text{C}$  and for the 24 hours run within  $2^\circ\text{C}$ . This behaviour is confirmed by the dynamic response to alternating samples *A* and *B* (*A*: Technicon SMA Reference Serum 2, Lot-No. B4E 298 ( $5.6\text{ mM K}^+$ ); *B*: Technicon Scale I (low), Lot-No. B4C 150 ( $2.8\text{ mM K}^+$ )) shown in Fig. 3. The signal (change in EMF due to sample change) is reproducible to within  $0.025\text{ mV}$  (standard deviation,  $N = 14$ ), corresponding to a coefficient of variation of  $0.11\%$ . Changing samples as fast as every 30 seconds does not degrade reproducibility. With a flow rate of  $18\text{ ml/h}$  this corresponds to a sample size of  $0.15\text{ ml}$ ; the minimum sample size is hardly affected if more than one ion is to be monitored per sample.

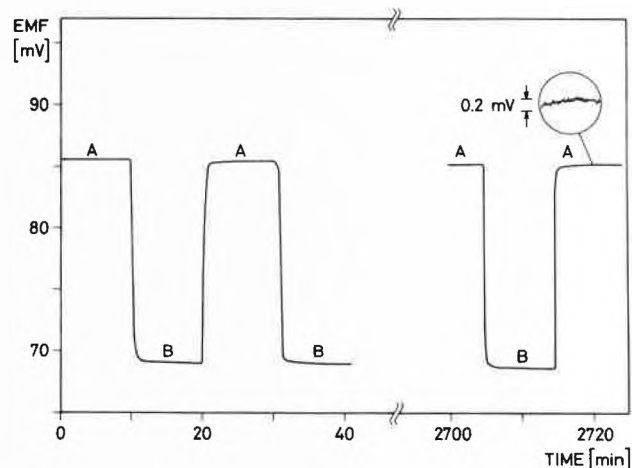


Fig. 3: Long-term response of a potassium selective electrode to alternating serum samples *A* and *B*. The insert shows an enlargement ( $\times 5$ ) of the trace in respect to the EMF scale, the time scale remaining unchanged (minutes 2715.9 to 2724.3).

*A*: Technicon SMA Reference Serum 2, Lot-No. B4E 298 ( $5.6\text{ mM K}^+$ )

*B*: Technicon Scale I (low), Lot-No. B4C 150 ( $2.8\text{ mM K}^+$ )

By injecting aqueous electrolytes in the concentration range  $1\text{ to }7\text{ mM K}^+$  ( $140\text{ mM NaCl}$ ,  $1.1\text{ mM CaCl}_2$ ) a

Table 1: Reproducibilities of Measurement

Ion	Reproducibility of flow-through system (95% confidence interval) <sup>1</sup>	Reproducibility of other electrochemical systems	Reproducibility of atomic spectroscopy techniques
Na <sup>+</sup>	1.3%	1.4% : at 165 mEq/l serum <sup>1</sup> [17] 1.6% : at 120 mEq/l serum <sup>1</sup> [17] 6% : in 20 ÷ 200 mEq/l range <sup>2</sup> [18]	4% : flame photometric <sup>5</sup> [20]
K <sup>+</sup>	1.4%	5.6% : at 8.5 mEq/l serum <sup>1</sup> [17] 10.6% : at 2 mEq/l serum <sup>1</sup> [17] 6% : in 0.2 ÷ 20 mEq/l range <sup>2</sup> [18]	5.6% : flame photometric <sup>5</sup> [20]
Ca <sup>2+</sup>	2.6%	8% : in 0.5 ÷ 10 mEq/l serum range <sup>2</sup> [19]	6.8% : short-term <sup>3</sup> , AAS [20] 10.8% : long-term <sup>4</sup> , AAS [21]
Cl <sup>-</sup>	1.3%	3.1% : in 80 ÷ 135 mEq/l serum range <sup>1</sup> [17]	4% : colorimetric <sup>5</sup> [20]

<sup>1</sup> Corresponds to  $100 \cdot 4 \sigma$ /mean activity, respectively 4 times coefficient of variation (c.o.v.). *Technicon* uses the term "precision".

<sup>2</sup> 4 times std. dev. of measured value on normal replicate samples (the "relative accuracy" is given as "1.5 mEq/l + 1% of reading" in the case of Na<sup>+</sup>, which translates to 2% of reading for median concentrations in all cases [Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>]); *Orion* uses the term "repeatability".

<sup>3</sup> 4 times average c.o.v. of duplicates.

<sup>4</sup> 4 times long-term laboratory fluctuation, exclusive of "within-sample" variation.

<sup>5</sup> *Technicon* Method N-20a; 4 times c.o.v.

slope of the EMF vs. logarithm of the K<sup>+</sup>-activity of 58.14 mV ± 0.2 mV (theoretical 58.37 mV, 21 °C) was obtained. The calculation of the activity factors was based on the extended Debye-Hückel model [11], with coefficients adjusted for maximum accuracy in the 10<sup>-6</sup> to 10<sup>-1</sup> M range.

If one assumes full physiological variability (4σ) of all interfering ions, the liquid-junction potential to be given by the Henderson expression [12], and the ion selective electrodes [1, 4] to behave according to the Nicolsky equation [13], an EMF reproducibility *s* can be converted to an equivalent coefficient of variation  $100 \cdot \Delta a/a$  of the inferred activity *a*. The value of *s* is taken to be ± 0.05 mV (standard deviation), so that the 95% confidence interval will approximately be ± 2σ ≈ 0.2 mV. These coefficients of variation are given in the table and are compared to equivalent values in the literature for other techniques based on ion selective electrodes as well as such based on atomic spectroscopy. Provided that no further systematic errors are introduced (e.g. interference by lipophilic ions [7, 14], particular changes in liquid junction potentials [15], problems of calibration), the reproducibilities given in column two can be interpreted as accuracies. This compares very favorably with those given in columns three and four. Because of the astonishing stability of electrodes of the type discussed (see Fig. 3), which in many applications might obviate the need for recalibration even over days, and since they can be used in contact with whole blood [16], continuous monitoring of ion-activity levels during surgery and in intensive care situations seems to be a realistic endeavour.

## Experimental

The flow-through electrode modules are machined from polymethylmethacrylate blocks and are interconnected by means of PTFE-cones. In order to regulate the temperature and to elimi-

nate electrostatic field interferences, the whole flow-through arrangement was mounted inside an earthed aluminium block kept at 21.0 °C ± 0.1 °C. The ionsensitive membrane for potassium contained the neutral carrier valinomycin (1.3% by weight), the membrane solvent di-(2-ethyl-hexyl)-sebacate (69.1% by weight) and the matrix PVC (29.6% by weight). 5 mg of this mixture was dissolved in approximately 0.075 ml tetrahydrofuran (THF). The membrane solution was cast *in situ* via the hole for the internal reference electrolyte, the lower end of this passage having beforehand been stoppered by means of a steel wire in the sample channel. The solvent (THF) was evaporated at room temperature. This process was accelerated by applying a slight stream of dry nitrogen, no THF being detectable after three minutes. The ensuing membrane had an active area of about 2 mm<sup>2</sup>; 0.01 M KCl was used as internal filling solution. The analogue signal of the difference amplifier (Fig. 2) was simultaneously measured with a digital voltmeter (Solartron LM 1604 DC, Solartron Electronic Group Ltd., Farnborough, Hampshire, England; operating sensitivity ± 0.01 mV), the BCD-output of which was printed (Print Swiss DT 21 MK II, Wenger Datentechnik, Basel), and recorded (W + W Recorder 1100, W + W Electronic AG, Basel-Münchenstein).

## Acknowledgement

This work was partly supported by the Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

## References

- 1 D. Ammann, R. Bissig, Z. Cimerman, U. Fiedler, M. Guggi, W. E. Morf, M. Oehme, H. Osswald, E. Pretsch and W. Simon: in M. Kessler, L. C. Clarc, Jr., D. W. Lübbers, I. A. Silver and W. Simon (Eds.): Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1976) 22.
- 2 M. Guggi, M. Oehme, E. Pretsch and W. Simon: *Helv. Chim. Acta* 58 (1976) 2417.
- 3 W. M. Wise: U.S. Patent No. 3801486, April 2 (1974).
- 4 K. Hartmann, M. Oehme, D. Ammann and W. Simon: in preparation.
- 5 W. M. Wise: U.S. Patent No. 3723281, March 27 (1973).
- 6 H. B. Herman and G. A. Rechnitz: *Anal. Chim. Acta* 76 (1975) 155.
- 7 O. H. LeBlanc, Jr., J. F. Brown, Jr., J. F. Klebe, L. W. Niedrach, G. M. J. Slusarczuk and W. H. Stoddard, Jr.: *Journal of Appl. Phys.* 40 (1976) 644.

- 8 *R.L. Coon, N.C.J. Lai and J.P. Kampine*: Journal of Appl. Phys. 40 (1976) 625.
- 9 *E. Lindner, K. Tóth and E. Pungor*: Anal. Chem. 48 (1976) 1071.
- 10 *W.E. Morf, E. Lindner and W. Simon*: Anal. Chem. 47 (1975) 1596.
- 11 *M.S. Mohan and R.G. Bates*: Clin. Chem. 21 (1975) 864.
- 12 *P. Henderson*: Zeitschrift für Physikal. Chemie 63 (1908) 325.
- 13 *G. Eisenmann*: in *G. Eisenman* (Ed.): Glass Electrodes for Hydrogen and Other Cations, Marcel Dekker, New York (1967) 133.
- 14 *R.A. Llenado*: Anal. Chem. 47 (1975) 2243.
- 15 *H. Pallmann*: Kolloidchemische Beihefte 30 (1930) 341.
- 16 *H.R. Wuhrmann*: Biomedizinische Technik 21 (1976) 191.
- 17 Technicon Stat/Ion System, Volume II, Methods, Technical Publication No. UA4-0301B00, September (1974).
- 18 Orion Biomedical Instruction Manual, space-stat 30, sodium/potassium analyzer, Cambridge, Massachusetts (1976).
- 19 Orion Biomedical Model SS-20 Ionized Calcium Analyzer, Cambridge, Massachusetts (1975).
- 20 *G.Z. Williams, D.S. Young, M.R. Stein and E. Cotlove*: Clin. Chem. 16 (1970) 1016.
- 21 *E.K. Harris, P. Kanofsky, G. Shakarji and E. Cotlove*: Clin. Chem. 16 (1970) 1022.