

WILLI ZIEGENBEIN und WALTER FRANKE

ÜBER DIE ADDITION VON LACTAMEN AN STYROLOXYD  
UND PHENYLACETYLEN UND DIE DARSTELLUNG  
VON *cis*- UND *trans*-ISOMEREN *N*-STYRYL-LACTAMEN

Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Chemischen Werke Hüls AG., Marl

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

Aus Styroloxyd und  $\omega$ -Önantholactam,  $\omega$ -Caprolactam und Pyrrolidon-(2) werden *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-lactame und aus diesen mit Thionylchlorid die entsprechenden *trans*-*N*-Styryl-lactame gewonnen. In nur einem Reaktionsschritt gelingt die Herstellung der Styryl-lactame aus Phenylacetylen und den jeweiligen Lactamen, und zwar erhält man bei niedriger Reaktionstemperatur die *cis*-*N*-Styryl-lactame. Diese lassen sich thermisch in die *trans*-Formen umwandeln. Das Vorliegen *cis*-*trans*-Isomerer wurde durch Hydrierung bewiesen, die Zuordnung auf Grund der IR-Spektren getroffen. Mit wäßriger Mineralsäure werden die *N*-Styryl-lactame in Phenylacetaldehyd und  $\omega$ -Aminosäuren aufgespalten.

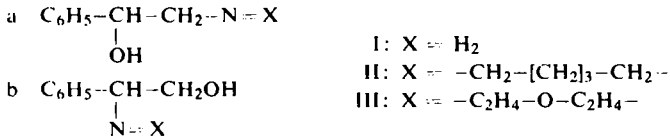
Während über die Umsetzungen von Ammoniak, aliphatischen und aromatischen Aminen mit Styroloxyd schon von mehreren Autoren berichtet wurde, sind Untersuchungen mit Lactamen u. W. bisher nicht unternommen worden. Die von uns durchgeführten Arbeiten dürften Vorstellungen über gewisse Reaktionsmerkmale der 1.2-Hydramine, die man aus Aminen und Styroloxyd erhält, beleuchten und erhärten. Die Arbeiten führten darüber hinaus zu den *cis*- und *trans*-isomeren *N*-Styryl-lactamen.

Über die formal einfachste Umsetzung von Styroloxyd mit Ammoniak berichtet W. S. EMERSON<sup>1)</sup>, daß er hierbei nur in 18-proz. Ausbeute  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin (Ia) erhielt, neben geringen Mengen 2.6-Diphenyl-morpholin, und daß Nebenreaktionen vorherrschten. Unter anderen Versuchsbedingungen erhielten U. HOFFMANN, H. H. KUHN und H. BRUGGER<sup>2)</sup> neuerdings wesentlich bessere Ergebnisse. Die Umsetzung der meisten Amine verläuft sehr glatt. Wir konnten z. B. in über 90-proz. Ausbeute aus Styroloxyd und Piperidin das schon von P. RABE und Mitarbb.<sup>3)</sup> auf anderem Wege gewonnene und näher untersuchte *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-piperidin (IIa) erhalten. Aus Morpholin und Styroloxyd gewann W. S. EMERSON<sup>1)</sup> in 80-proz. Ausbeute *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-morpholin (IIIa). Wir konnten in Gegenwart geringer Mengen Natriumhydroxyd eine Ausbeute von über 90 % an IIIa erzielen. Es ist hierbei bemerkenswert, daß bei allen diesen Umsetzungen jeweils praktisch nur das eine (a) — zu den sog. Weckaminen in Beziehung stehende — der zwei möglichen Isomeren (a und b) entsteht, die sich formal infolge der zweifach möglichen Ringöffnung des Styroloxyds bilden können:

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **67**, 516 [1945].

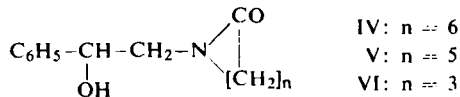
<sup>2)</sup> Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. D 19814, Bekanntmachung 30. 8. 1956.

<sup>3)</sup> P. RABE, W. SCHNEIDER und F. BRAASCH, Liebigs Ann. Chem. **365**, 377 [1909]; s. a. LEE C. CHENEY, Amer. Pat. 2 548 652 [1951]; C. A. **1951**, 8039 h.

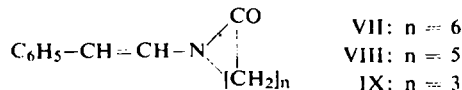


Während Styroloxyd mit den Aminen gute bis sehr gute Ausbeuten liefert, gibt es mit den Lactamen der  $\omega$ -Amino- $\alpha$ -naphtholcarbonsäure,  $\omega$ -Amino-capronsäure und  $\omega$ -Aminobuttersäure keine vollständige Umsetzung, auch nicht bei Anwendung eines Überschusses von Styroloxyd. Dieser ist präparativ sogar nachteilig; er erschwert die Kristallisation der Reaktionsprodukte. Bei der Additionsreaktion wirken geringe Mengen Alkali fördernd. Ein Teil des Styroloxyds scheint bei der Umsetzung in Oligomere überzugehen.

Bei der näheren Untersuchung der erhaltenen *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-lactame stellten wir fest, daß auch hier jeweils nur das dem obigen Isomeren a entsprechende vorlag. So bildete sich bei der Behandlung der erhaltenen, gut kristallisierten Verbindungen IV, V und VI mit Phthalsäure-anhydrid kein Halbester, der für die primäre Hydroxylgruppe von Isomeren entsprechend b charakteristisch wäre<sup>4)</sup>. Es werden unten weitere Reaktionsmerkmale aufgezeigt, die die Struktur a beweisen.



Durch schonende Dehydratisierung der *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-lactame versuchten wir, die den Verbindungen IV, V und VI entsprechenden *N*-Styryl-lactame zu erhalten. Da die Einwirkung von Ameisensäure bei Zimmertemperatur oder beim Erhitzen unter Rückfluß nur die Ausgangsverbindungen ergab, wählten wir den Weg über die entsprechenden Chlorverbindungen. Bei der Substitution der OH-Gruppe durch Chlor mit Thionylchlorid unter anschließender Vakuumdestillation trat bereits vollständige Dehydrochlorierung zu chlorfreien Produkten ein. Diese relativ leichte Abspaltbarkeit von Chlorwasserstoff möchten wir als einen weiteren Beweis dafür anführen, daß den *N*-[Hydroxy-phenyl-äthyl]-lactamen die Strukturen IV, V und VI mit der sek. Hydroxylgruppe zukommen, die auf dem erwähnten Weg in die *N*-Styryl-lactame VII, VIII und IX übergehen.



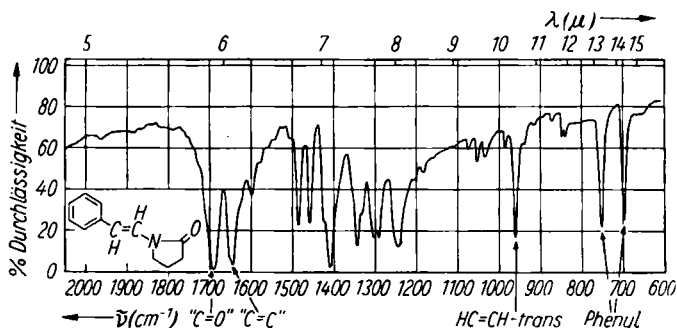
Eine andere Herstellungsmöglichkeit der *N*-Styryl-lactame VII, VIII und IX schien uns vom  $\beta$ -Brom- oder  $\beta$ -Methoxy-styrol und vom Phenylacetylen aus gegeben. Während orientierende Versuche mit  $\beta$ -Brom- und  $\beta$ -Methoxy-styrol und den entsprechenden Lactamen nicht zum Erfolg führten, erhielten wir bei der Umsetzung von Phenylacetylen mit den Lactamen in Gegenwart von Natrium die oben aufgeführten

<sup>4)</sup> Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., II. Band, S. 341, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

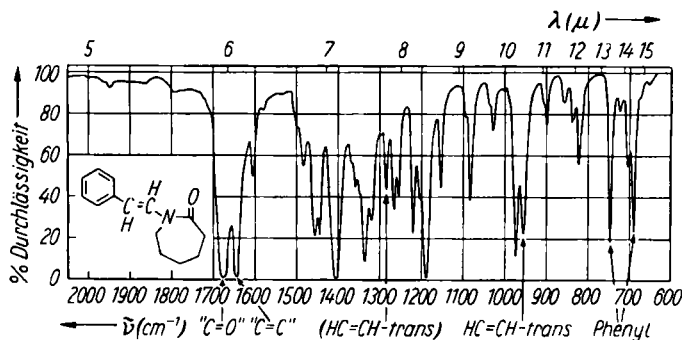
N-Styryl-lactame ebenfalls. Wir beobachteten außerdem, daß bei niedriger Temperatur aus Caprolactam und Önantholactam mit Phenylacetylen N-Styryl-lactame entstanden, die sich in ihren Schmelzpunkten wesentlich von den aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen erhaltenen unterschieden. Bei den aus Phenylacetylen und Lactamen gewonnenen N-Styryl-lactamen sind jeweils die höherschmelzenden Isomeren identisch mit den aus den entsprechenden N-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-Verbindungen darstellbaren N-Styryl-lactamen.

Das IR-Spektrum der jeweils tieferschmelzenden Verbindung ist ähnlich, aber nicht übereinstimmend mit dem der höherschmelzenden Verbindung (s. Abbild. 3). Es lag nahe, cis-trans-Isomerie anzunehmen. Den eindeutigen Beweis erbrachte die katalytische Hydrierung. Beide Verbindungen, z. B. des N-Styryl-caprolactams, ergaben dasselbe N-[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-caprolactam. Aus den IR-Spektren dieses Paares im Vergleich mit dem Spektrum des hydrierten Produktes (s. Abbild. 4) ist zu entnehmen, daß der höherschmelzenden Verbindung die trans-, der tieferschmelzenden die cis-Konfiguration zukommt.

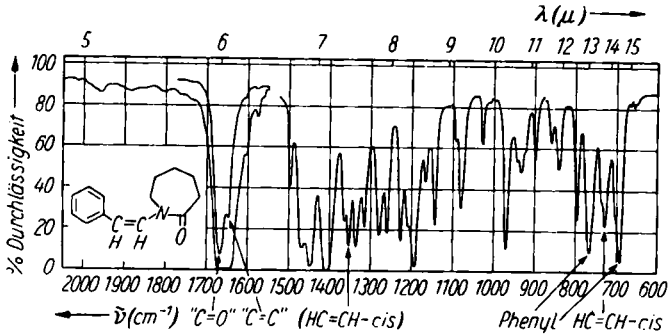
Die IR-Spektren der Verbindungen IX (trans-IX) und VIII (trans-VIII und cis-VIII) sowie das Spektrum des N-[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]-caprolactams geben die Abbildungen 1–4 wieder.



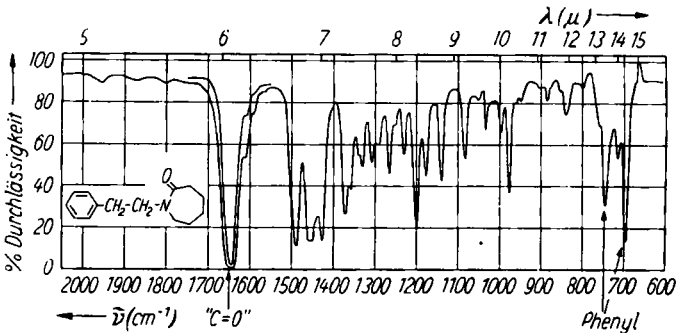
Abbild. 1. trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2) (trans-IX) (in KBr-Einbettung)



Abbild. 2. trans-N-Styryl- $\omega$ -caprolactam (trans-VIII)  
(in CCl<sub>4</sub>-CS<sub>2</sub>-Lösung mit Kompensation)



Abbild. 3. *cis*-*N*-Styryl- $\omega$ -caprolactam (*cis*-VIII)  
(in  $\text{CCl}_4$ - $\text{CS}_2$ -Lösung mit Kompensation)



Abbild. 4. *N*-[ $\beta$ -Phenyl-äthyl]- $\omega$ -caprolactam  
(in  $\text{CCl}_4$ - $\text{CS}_2$ -Lösung mit Kompensation)

Die Konturen der Absorptionsspektren von IX und VIII sind denen des *N*-Vinylpyrrolidons-(2) ähnlich<sup>5a)</sup>. Außerdem werden die für den Phenylrest charakteristischen Banden deutlich.

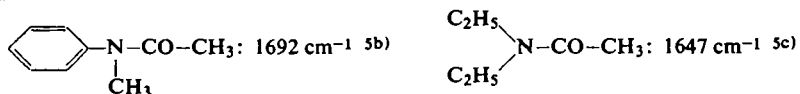
Für die Zuordnung der *cis*- oder *trans*-Konfiguration ist vor allem die genaue Lage der CO-Banden wesentlich<sup>\*)</sup>. Darüber hinaus dürften in den vorliegenden Fällen die  $-\text{HC}=\text{CH}-$  (*trans*-) bzw.  $-\text{HC}=\text{CH}-$  (*cis*-) Banden, die bei Kohlenwasserstoffen bei etwa  $965-990\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $675-728\text{ cm}^{-1}$  liegen, heranziehbar sein. Die genaue Lage der CO-Banden wird durch zwei Effekte bestimmt: einerseits durch die Amid-Mesomerie, andererseits durch die Mesomerie des N-Elektronenpaares mit der C=C-Bindung und über diese mit dem Phenylring. Der zweitgenannte Faktor hängt deutlich davon ab, ob die C=C-Bindung in *trans*- oder *cis*-Stellung substituiert ist: bei *trans*-Stellung ist die N-C=C-Mesomerie voll ausgebildet, und zwar auf Kosten der Mesomerie zwischen N und C=O. Daher wird in diesem Fall (Abbild. 2) eine deutlich höhere C=O-Frequenz gefunden ( $1676\text{ cm}^{-1}$ ) als im *cis*-Fall (Abbild. 3:

<sup>5a)</sup> J. W. BREITENBACH, F. GALINOVSKY, H. NESVADBA und E. WOLF, Mh. Chem. **87**, 580 [1956].

<sup>\*)</sup> Für die Diskussion der IR-Spektren danken wir Herrn Doz. Dr. W. LÜTTKE vom Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

1668  $\text{cm}^{-1}$ ); in letzterem ist sicher (wie beim *cis*-Stilben und *cis*-Azobenzol) keine völlig coplanare Lage der Bindungspartner der C=C-Bindung mehr möglich — hier ist somit die N—C=C-Mesomerie geringer, die N—C=O-Mesomerie etwas stärker ausgebildet.

Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß bei *N*-phenyl-substituierten Säureamiden eine höhere C=O-Frequenz beobachtet wird als bei rein alkyl-substituierten Säureamiden. Z. B.:



Dem entspricht vollkommen die C=O-Frequenz in Abbild. 4: 1643  $\text{cm}^{-1}$ . Sie zeigt den Normal-Wert für tertiäre, aliphatisch substituierte Säureamide: es gibt hier nur die N—C=O-Mesomerie.

Die recht hohe C=O-Frequenz (1692  $\text{cm}^{-1}$ ) bei *trans*-IX (Abbild. 1) erklärt sich zwanglos aus den obengenannten Effekten und einer zusätzlichen Frequenzsteigerung durch die Ringspannung im Fünfring.

Die C=C-Frequenz bleibt praktisch in allen Fällen unverändert, obwohl man eigentlich für die *trans*-Olefine einen höheren Wert (ca. 1673  $\text{cm}^{-1}$ ) als für *cis*-Olefine (ca. 1657  $\text{cm}^{-1}$ ) erwarten sollte. Dies dürfte darauf zurückgehen, daß man für Substanzen Ph—C=C—N—R nicht ohne weiteres die charakteristischen Frequenzwerte ansetzen darf, die sonst bei Kohlenwasserstoffen für die *trans*- bzw. für die *cis*-Konfiguration angesehen werden. Doch liegen die bei der Substanz IX bei 961  $\text{cm}^{-1}$  und bei VIII (*trans*) bei 956  $\text{cm}^{-1}$  vorhandenen Banden gut übereinstimmend im Frequenz-Gebiet der HC=CH-*trans*-Wagging-Schwingung, die meist unabhängig von der Umgebungsstruktur ist, und ebenso die bei VIII (*cis*) vorhandene Bande bei 729  $\text{cm}^{-1}$  in dem Gebiet für die entsprechende *cis*-Schwingung, so daß wir diese Banden als eine weitere Bestätigung für die getroffene Zuordnung betrachten<sup>\*)</sup>.

Der Grund dafür, daß man je nach den Versuchsbedingungen die höher oder die tiefer schmelzende Verbindung erhält, ist einfach der, daß die primär entstehende, weniger stabile *cis*-Form in die stabilere *trans*-Form übergeführt wird. Die reine *cis*-Verbindung kann, wie wir feststellten, durch Erhitzen auf ca. 180—200° in wenigen Stunden in die höherschmelzende *trans*-Verbindung umgewandelt werden. Dieselben Verhältnisse liegen bei den beiden *N*-Styryl- $\omega$ -önantholactamen vor. Auch hier hat man der höherschmelzenden Verbindung die *trans*-, der tieferschmelzenden die *cis*-

<sup>5b)</sup> Technique of Organic Chemistry, A. Weissberger, Vol. IX: R. N. JONES-C. SANDORFY, Chemical Applications of Spectroscopy, S. 525, Interscience Publishers, Inc., New York 1956.

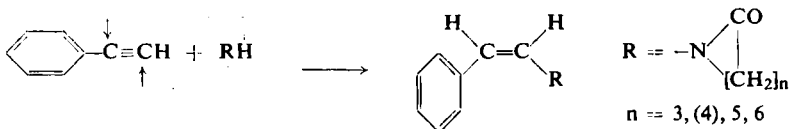
<sup>5c)</sup> Vgl. Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, L. J. BELLAMY, Übersetzung von W. Brügel, S. 167, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

<sup>\*)</sup> Anm. b. d. Korrr.: Wir haben inzwischen auch die UV-Absorptionsspektren vom *cis-trans*-Isomerenpaar des *N*-Styryl-caprolactams aufgenommen. Die von uns auf Grund der IR-Spektren als *trans*-Styryl-caprolactam erkannte Verbindung zeigt ein  $\lambda_{\text{max}}$  bei 288  $\text{m}\mu$ , die *cis*-Verbindung bei 273  $\text{m}\mu$ . Die Intensität der Absorption ist beim *trans*-Isomeren etwa doppelt so groß wie beim *cis*-Isomeren. Dieser Befund stimmt überein mit der Erfahrung, wonach sich die UV-Absorptionsspektren *cis-trans*-Isomere dadurch unterscheiden, daß die *cis*-Verbindung schwächere und zum UV-Gebiet verschobene Absorption zeigt (E. MÜLLER und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 493, 166 [1932]; E. MÜLLER, Neuere Anschauungen d. organ. Chemie, S. 160, Springer-Verlag 1957).

Konfiguration zuzuordnen. Hingegen konnten wir beim *N*-Styryl-pyrrolidon-(2) bisher nur ein Produkt erhalten, in dem nach dem IR-Spektrum (s. Abbild. 1) und nach Lage des Schmelzpunktes im Vergleich mit dem der Homologen *trans*-VII und *trans*-VIII die *trans*-Verbindung vorliegt. Man wird annehmen müssen, daß auch hier primär die *cis*-Verbindung entsteht, die sich jedoch schon im Bereich der Reaktionstemperatur in die *trans*-Verbindung umlagert.

Wir hatten diese Versuche im wesentlichen abgeschlossen, als von W. REPPE und Mitarbeitern über Vinylierungsreaktionen des Acetylens ausführlich berichtet wurde<sup>6)</sup>. Hierin wird ebenfalls die Darstellung eines Styryl-pyrrolidons mitgeteilt, und zwar gleichfalls aus Phenylacetylen und Pyrrolidon, allerdings in Gegenwart von Pyrrolidonkalium; die Autoren erhielten leicht gelbe Kristalle vom Schmp. 61–62°, während unser *N*-Styryl-pyrrolidon-(2) weiße Kristalle vom Schmp. 128–129° bildet. Auch die Nacharbeitung der Herstellungsvorschrift nach den Versuchsangaben von REPPE und Mitarbb., die keine Angaben über die geometrische Konfiguration ihrer Substanz machten, ergab *N*-Styryl-pyrrolidon-(2) in weißen Kristallen mit dem von uns beobachteten Schmp. 128–129°. Vielleicht liegt in der Substanz vom Schmp. 61–62° tatsächlich das niedriger schmelzende, von uns bislang nicht gefundene *cis*-Isomere vor.

Durch unsere Untersuchungen ist in den aufgezeigten Fällen bewiesen, daß die Anlagerung von Lactamen an die Dreifachbindung des Phenylacetylens in Gegenwart von Alkalimetallen stereospezifisch eine *trans*-Addition ist, wodurch *cis*-*N*-Styryl-lactame entstehen. Zu der gleichen Schlußfolgerung kommen auch S. I. MILLER<sup>7a)</sup> bei der durch Methylat katalysierten Addition von Methanol an Phenylacetylen und W. E. TRUCE und Mitarbb.<sup>7b)</sup> bei der in alkal. Lösung stattfindenden Addition von Mercaptanen an Acetylenverbindungen.



Andererseits führt die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus den halogenierten Hydroxyverbindungen IV, V und VI zu *trans*-*N*-Styryl-lactamen.

Die *N*-Styryl-lactame sind beständige Verbindungen. Beide Isomere werden aber mit verd. Mineralsäure in Phenylacetaldehyd und die jeweilige Aminosäure bzw. deren Salz gespalten. Mit alkalischer Permanganatlösung erhält man Benzoesäure. Im Gegensatz zu den *N*-[Hydroxy-phenyl-äthyl]-lactamen ließ sich das *N*-[Hydroxy-phenyl-äthyl]-amin III auf demselben Wege nicht in das entsprechende *N*-Styrylmorpholin überführen. F. KRÖHNKE und A. SCHULZE<sup>8)</sup> konnten auch *N*-Styrylpiperidin beim Versuch, aus II Wasser abzuspalten, nicht fassen, und schon J. v. BRAUN und A. STEINDORFF<sup>9)</sup> haben geäußert, daß derartige Amine unbeständig sein müßten. C. MANNICH und H. DAVIDSEN<sup>10)</sup> konnten einige solcher „Enamine“ auf

6) W. REPPE und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **601**, 135 [1956].

7a) J. Amer. chem. Soc. **78**, 6092 [1956]. 7b) J. Amer. chem. Soc. **78**, 695 [1956].

8) Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 1154 [1942]. 9) Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 3106 [1905].

10) Ber. deutsch. chem. Ges. **69** B, 2106 [1936].

anderem Wege darstellen, nämlich aus Phenylacetaldehyd und sek. Aminen, beschreiben sie aber als wenig haltbar. Wir erhielten schließlich *N*-Styryl-morpholin nach dieser Verfahrensweise als kristallisierte, an der Luft alsbald unter starker Bräunung zersetzliche Substanz, die mit verd. Säuren, selbst schon mit Wasser, Phenylacetaldehyd abspaltet. Hingegen konnten wir z. B. das *N*-Styryl-caprolactam nach gleicher Verfahrensweise nicht herstellen.

Im Hinblick auf die hydrolytische Spaltung der *N*-Styryl-lactame und des *N*-Styryl-morpholins in Phenylacetaldehyd und Aminocarbonsäuren bzw. sek. Amin ist es vielleicht von Interesse, darauf hinzuweisen, daß hier ein Zusammenhang besteht mit dem von KRÖHNKE und SCHULZE<sup>8)</sup> vermuteten Weg, den die von ihnen als „Hydraminspaltung 2. Art“ bezeichnete Lösung der C—N-Bindung unter Bildung eines Aldehyd-Carbonyls nimmt. Bei der Untersuchung des *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-piperidins (II) nämlich erhielten die Autoren aus der schon von P. RABE und Mitarbb.<sup>3,11)</sup> als Modellsubstanz gewählten Verbindung, die die letzteren nicht spalten konnten, Phenylacetaldehyd und Piperidin, wenn sie mit Eisessig-Bromwasserstoff oder mit 90–95-proz. Phosphorsäure arbeiteten<sup>12)</sup>. KRÖHNKE und SCHULZE vermuten, daß die Spaltung von II über das *N*-Styryl-piperidin verläuft, das sie aber — wie schon erwähnt — nicht fassen konnten. Die Spaltung der *N*-Styryl-lactame erhärtet die Vermutung dieser Autoren, zumal auch die entsprechenden *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-lactame mit 85–90-proz. Phosphorsäure Phenylacetaldehyd bilden, wie wir feststellten.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-piperidin (IIa): 85 g Piperidin (1 Mol) und 120 g Styroloxyd (1 Mol) werden in Gegenwart eines Plätzchens Natriumhydroxyd bei 120° 8 Stdn. gerührt. Über Nacht kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Nach Absaugen, Waschen mit kaltem Äther und Trocknen im Vakuumexsikkator werden 195 g IIa erhalten (Rohausb. 95 % d. Th.). Aus Äther und wenig Benzol erhält man feine, weiße Nadeln vom Schmp. 70–71°.

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ON (205.1) Ber. C 76.10 H 9.24 O 7.80 N 6.83 OH-Zahl 273.0  
 Gef. C 76.20 H 9.30 O 8.24 N 6.90 OH-Zahl 272.7  
 Mol.-Gew. 207 (acidimetr.), 208 (ebullioskop. in Benzol)

Jodmethylat: Schmp. 135–136° (in Übereinstimmung mit P. RABE und Mitarbb.<sup>3)</sup>).

*N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-morpholin (IIIa): 87 g Morpholin (1 Mol), 120 g Styroloxyd (1 Mol) und ein Plätzchen Natriumhydroxyd werden bei 120° 14 Stdn. gerührt. Nach Erkalten fällt IIIa als dicker Kristallbrei aus, der mit wenig kaltem Äther gewaschen wird. Es resultieren 195 g IIIa (Rohausb. 94.5 % d. Th.). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther-Benzol werden lange, feine Nadeln vom Schmp. 82–83° erhalten.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N (207.1) Ber. C 69.55 H 8.25 O 15.45 N 6.75 OH-Zahl 270.5  
 Gef. C 69.48 H 8.27 O 15.80 N 6.74 OH-Zahl 270.8  
 Mol.-Gew. 205 (acidimetr.), 201 (ebullioskop. in Benzol)

Jodmethylat: Schmp. 145–146°.

<sup>11)</sup> P. RABE und W. SCHULER, Chem. Ber. **81**, 139 [1948].

<sup>12)</sup> S. a. H. AUTERHOFF und H. J. ROTH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **289**, 470 [1956].

*N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]- $\omega$ -*önantholactam* (IV): 63.5 g (0.5 Mol) frisch destilliertes  $\omega$ -*Önantholactam* und 60 g (0.5 Mol) *Styroloxyd* werden in Gegenwart eines Plätzchens Natriumhydroxyd bei 120° 12–14 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Die Vakuumdestillation bei 1 Torr ergibt:

- |             |  |             |      |
|-------------|--|-------------|------|
| 1) 111–150° | 31 g vorwiegend <i>Önantholactam</i> , | 2) 150–192° | 7 g  |
| 3) 192–245° | 31 g                                   | 4) 245–285° | 21 g |

Redestillation der vereinigten Fraktionen 3) und 4) liefert 30 g eines viskosen gelblichen, bei 195–220°/1 Torr übergehenden Produktes, das nach einiger Zeit erstarrt und, aus Äther mehrmals umkristallisiert, weiße, bei 87–88° schmelzende, kleine, prismatische Säulen ergibt. Die Substanz ist in den üblichen organ. Lösungsmitteln wie Äther, Benzol, Aceton u. ä. löslich, schwer- oder praktisch unlöslich in Wasser.

$C_{15}H_{21}O_2N$  (247.1) Ber. C 72.83 H 8.55 O 12.95 N 5.67 OH-Zahl 226.8  
Gef. C 72.80 H 8.52 O 13.14 N 5.68 OH-Zahl 223.7  
Mol.-Gew. 232 (ebullioskop. in Benzol)

*N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]- $\omega$ -*caprolactam* (V): 56.5 g (0.5 Mol) frisch destilliertes  $\omega$ -*Caprolactam*, 60 g (0.5 Mol) *Styroloxyd* und ein Plätzchen Natriumhydroxyd werden bei 120° 12–14 Stdn. unter Stickstoff gerührt. Das gelbliche bis leicht bräunliche, viskose Reaktionsprodukt ergibt bei der Vakuumdestillation (1.5 Torr) die folgenden Fraktionen:

- |             |   |             |      |
|-------------|---|-------------|------|
| 1) 120–160° | 32 g vorwiegend $\omega$ - <i>Caprolactam</i> | 2) 160–280° | 71 g |
|-------------|---|-------------|------|

Frakt. 2) wird redestilliert und ergibt bei 195–230°/1.5 Torr eine stark viskose, gelbliche und nach längerem Aufbewahren kristallisierende Hauptfraktion (40 g), die nach erneuter Vakuumdestillation in der Hauptmenge eine Fraktion von 195–202° liefert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther schmilzt die farblos kristallisierende Substanz bei 88–89°. Sie ist löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Cyclohexan, Benzol und chlorierten Kohlenwasserstoffen, schwer- oder praktisch unlöslich in kaltem Wasser.

$C_{14}H_{19}O_2N$  (233.1) Ber. C 72.07 H 8.15 O 13.78 N 6.00 OH-Zahl 240.2  
Gef. C 72.31 H 7.91 O 13.75 N 6.05 OH-Zahl 234.6  
Mol.-Gew. 234 (ebullioskop. in Benzol)

*N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-*pyrrolidon*-(2) (VI): 110 g *Pyrrolidon*-(2) (1.3 Mol), 157 g *Styroloxyd* (1.3 Mol) und ein Plätzchen Natriumhydroxyd werden, wie bei IV beschrieben, umgesetzt. Nach Abkühlen scheidet sich nach einiger Zeit ein dicker Kristallbrei aus. Man kocht mit wenig Äther auf, kühlt, saugt ab und entfernt hierbei noch unumgesetztes *Styroloxyd* und *Pyrrolidon*-(2). Zurück bleiben 120 g gelblich-weiße Kristalle. Aus der Mutterlauge können noch weitere 20 g isoliert werden. Sie werden vereinigt, aus Benzol umkristallisiert und ergeben, mit kaltem Äther gewaschen, ein weißes Kristallpulver. Aus Äther weiße Nadelchen, die bei 117–118° schmelzen, leicht löslich in Methanol und Benzol, gut in warmem Wasser und weniger leicht in Äther.

$C_{12}H_{15}O_2N$  (205.1) Ber. C 70.30 H 7.35 O 15.53 N 6.82 OH-Zahl 273.0  
Gef. C 70.25 H 7.35 O 15.76 N 6.78 OH-Zahl 275.9  
Mol.-Gew. 203 (ebullioskop. in Benzol)

*trans-N*-*Styryl*- $\omega$ -*önantholactam* (VII), *Schmp.* 99–100°: Zu 45 g *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]- $\omega$ -*önantholactam* fügt man nach und nach 53 ccm *Thionylchlorid* unter Rühren und Kühlen, wobei sich die Hydroxyverbindung allmählich löst. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach der nachfolgenden, für VIII unter a) gegebenen Vorschrift. Bei 2 Torr destillieren



zwischen 170 und 230° 20 g einer Substanz, die nach Umkristallisieren aus Äther und Benzol bei 99–100° schmilzt.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ON (229.1) Ber. C 78.56 H 8.33 N 6.12

Gef. C 78.38 H 8.42 N 6.05 Mol.-Gew. 232 (ebullioskop. in Benzol)

*cis-N-Styryl-ω-önantholactam* (VII), Schmp. 55–56°: 31 g frisch destilliertes ω-Önantholactam, 1–2 g feinverteiltes Natrium und 24 g Phenylacetylen werden 8 Stdn. unter Rückfluß auf 160° erhitzt. Die Vakuumdestillation (1 Torr) ergibt folgende Fraktionen:

1) 130–175° 17 g                      2) 175–182° 15 g

Frakt. 2) liefert aus Äther erst nach längerem Stehenlassen in Eis und nach Reiben mit dem Glasstab weiße Kristalle, die bei 55–56° schmelzen. Die Lösung der Substanz in Eisessig entfärbt Permanganat.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ON (229.1) Ber. C 78.56 H 8.33 N 6.12

Gef. C 78.53 H 8.26 N 6.18 Mol.-Gew. 225 (ebullioskop. in Benzol)

*trans-N-Styryl-ω-caprolactam* (VIII), Schmp. 117–118°

a) Zu 114 g *N*-(β-Hydroxy-β-phenyl-äthyl)-ω-caprolactam läßt man unter Rühren und Kühlung allmählich 130 ccm Thionylchlorid tropfen, wobei sich die Hydroxyverbindung löst. Es wird dann 2 Stdn. auf 45–50° erwärmt und das überschüss. Thionylchlorid anschließend im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird, in Benzol gelöst, mit ca. 200 ccm Wasser ausgewaschen. Die stark saure wäbr. Lösung wird mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mehrmals gut mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzol-extrakte werden mittels Calciumchlorids über Nacht getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand bei 2 Torr unter Stickstoff destilliert:

1) 185–235° 60 g                      2) 235–260° 12 g                      Rückstand 17 g

Frakt. 1), die nach dem Erkalten fest wird, ergibt nach Umkristallisieren aus Äther-Benzol gut ausgebildete Kristalle, die bei 117–118° schmelzen. Die Substanz entfärbt in Eisessig Kaliumpermanganat und in Chloroform Brom. VIII ist in Wasser kaum löslich.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ON (215.1) Ber. C 78.13 H 7.93 N 6.51

Gef. C 78.34 H 7.82 N 6.36 Mol.-Gew. 217 (ebullioskop. in Benzol)

b) 1–2 g feinverteiltes Natrium, in 4–5 g Benzol suspendiert, werden unter kräftigem Rühren in 23 g eben geschmolzenes ω-Caprolactam eingetragen. Anschließend werden 20 g Phenylacetylen hinzugefügt. Die Temperatur wird so weit erhöht, daß ein kräftiger Rückfluß vorhanden ist (ca. 200–210° Ölbadtemperatur). Nach 6–7 Stdn. wird die Reaktionsmischung bei 2 Torr destilliert.

1) 43–155° 6 g                      2) 155–180° 8 g  
3) 180–210° 24 g                      Rückstand 6 g (dunkle Verharzung)

Frakt. 3) erstarrt im Kolben und ergibt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Benzol weiße Kristalle, die bei 117–118° schmelzen. Die reine Substanz siedet bei 189°/2 Torr. Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung ist ohne Depression.

*cis-N-Styryl-ω-caprolactam* (VIII), Schmp. 47–48°: 115 g ω-Caprolactam, 5 g in Benzol aufgeschlämmtes, feinst zerkleinertes Natrium und 100 g Phenylacetylen werden bei dauerndem Rühren 8 Stdn. unter Rückfluß gehalten (Temp. 150–160°). Danach wird bei 2 Torr destilliert. Folgende Fraktionen werden getrennt:

1) 43–170° 75 g (vorwiegend Caprolactam + Phenylacetylen)  
2) 170–245° 86 g (Hauptmenge 170–190°)

Frakt. 2) läßt sich aus Äther und Benzol trotz Eiskühlung nicht kristallisieren. Nach weiterem zweimaligem Destillieren bei 2 Torr erhält man aus dieser Fraktion ein zwischen 162 und 179° (Hauptmenge 163–168°) übergehendes Produkt, das schließlich aus äther. Lösung nach Kühlung auf –60° kristallisiert. Nochmaliges Umkristallisieren aus Äther oder Propanol-(2) ergibt weiße Kristalle, die bei 47–48° schmelzen. Der Siedepunkt der reinen Verbindung liegt bei 168°/3 Torr. Die Lösung der Substanz in Chloroform entfärbt Brom.

$C_{14}H_{17}ON$  (215.1) Ber. C 78.13 H 7.93 N 6.51 O 7.43

Gef. C 78.10 H 7.80 N 6.49 O 7.79

Mol.-Gew. 210 (ebullioskop. in Benzol)

*trans-N-Styryl-pyrrolidon-(2) (IX)*

a) 32 g *N*-[ $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -phenyl-äthyl]-pyrrolidon-(2) und 38 ccm Thionylchlorid ergeben nach gleicher Behandlungsweise wie bei VIII unter a) und nach Destillation bei 3 Torr zwischen 180 und 205° 20 g einer in der Vorlage kristallisierenden Substanz. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Äther-Benzol werden ca. 14 g der Substanz in gut ausgebildeten rhombischen Plättchen erhalten, die bei 128–129° schmelzen. Die Verbindung ist gut in Benzol und chlorierten Kohlenwasserstoffen löslich, schwerlöslich in Äther und praktisch unlöslich in Wasser und entfärbt Brom in Chloroform.

$C_{12}H_{13}ON$  (187.1) Ber. C 76.99 H 6.98 O 8.55 N 7.48

Gef. C 76.66 H 6.99 O 8.57 N 7.48

Mol.-Gew. 186 (ebullioskop. in Benzol)

b) In 18 g *Pyrrolidon-(2)*, zu denen unter Rühren 1 g feinverteiltes Natrium gegeben wird, werden 20 g *Phenylacetylen* eingetragen und die Mischung im Ölbad unter Rückfluß bei einer Ölbadtemperatur von 180–200° etwa 8 Stdn. bei andauerndem Rühren erhitzt. Die anschließende Destillation bei 2 Torr ergibt folgende Fraktionen:

- 1) 70–155° 10 g    2) 155–230° 25 g (Hauptmenge zwischen 170–190°)  
Rückstand 4 g

Die Fraktion 2) erstarrt im Kolben und wird aus Benzol-Äther umkristallisiert. Weiße, rhombische Plättchen, Schmp. 128–129°. Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz ist ohne Depression.

*Einwirkung von verd. Schwefelsäure auf trans-VIII (Schmp. 117–118°):* 20 g VIII werden mit 120 ccm 30-proz. Schwefelsäure 4–5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es scheidet sich ein Öl ab, das mit Äther aufgenommen wird. Nach Trocknen über  $CaCl_2$  und Abdampfen des Äthers wird i. Vak. destilliert.

Fraktion 1) 98–104°/21–22 Torr, ca. 5 g. Die Substanz riecht nach Hyazinthen und liefert ein Semicarbazon vom Schmp. 146–148°. Der Misch-Schmp. mit dem Semicarbazon des *Phenylacetaldehyds* ist ohne Depression.

Fraktion 2) 215–222°/21–22 Torr, ca. 1.5 g gelbes Öl.

Gef. C 83.50 H 6.31 O 9.82 Mol.-Gew. 248 (ebullioskop. in Benzol),  $n_D^{20}$  1.6028

Aus der wäßr. Lösung kann  $\omega$ -Aminocaprinsäure isoliert werden (Misch-Schmp. ohne Depression).

*Oxydativer Abbau von trans-VIII (Schmp. 117–118°) zu Benzoesäure:* 2 g VIII, 2 g Natriumcarbonat und 200 ccm 3-proz. Kaliumpermanganatlösung werden 5 Stdn. bei 90° gehalten. Nach Filtrieren vom gebildeten Mangandioxydhydrat wird die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der Ätherlösung und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man aus dem Rückstand durch Sublimation lange Nadeln vom Schmp. 121–122°. Misch-Schmp. mit *Benzoesäure* ist ohne Depression.

*Hydrierung der beiden Isomeren von VIII zu N-[\beta-Phenyl-äthyl]-\omega-caprolactam*

a) 15 g *trans-N-Styryl-\omega-caprolactam* (Schmp. 117–118°), in 200 ccm Methanol gelöst, werden mit etwa 4 g Raney-Nickel in einem Autoklaven bei 50–100° und 100 at über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren des Kontaktschlammes und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleibt eine weiße, halb feste Masse, die aus einem Benzol-Äther-Gemisch nach Abkühlen in Eis oder Kohlensäure-Aceton in weißen Kristallen vom Schmp. 45–46° anfällt. Die Lösung der Substanz in Chloroform entfärbt Brom nicht. Beim Verreiben der Substanz mit *N-Styryl-caprolactam* (Schmp. 47–48°) tritt infolge Schmelzpunktsdepression Verflüssigung ein.

$C_{14}H_{19}ON$  (217.1) Ber. C 77.60 H 8.80 Gef. C 77.65 H 8.60

b) 15 g *cis-N-Styryl-\omega-caprolactam* (Schmp. 47–48°) werden wie unter a) behandelt. Bei der Vak.-Destillation des Abdampfrückstands geht die Substanz bei 162–163°/1.5 Torr als farbloses Öl über. Nach Aufnehmen in Äther und Unterkühlen im Kohlensäureschnee-Aceton-Bad erhält man weiße Kristalle vom Schmp. 45–46°, deren Lösung in Chloroform Bromlösung nicht entfärbt. Die Mischprobe mit *cis-N-Styryl-caprolactam* (Schmp. 47–48°) ergibt Depression. Der Misch-Schmp. mit der durch Hydrierung nach a) erhaltenen Substanz (Schmp. 45–46°) aus *trans-N-Styryl-\omega-caprolactam* vom Schmp. 117–118° ist ohne Erniedrigung.

*Thermische Überführung des cis-N-Styryl-\omega-caprolactams (VIII, Schmp. 47–48°) in die trans-Form:* 10 g *cis-N-Styryl-\omega-caprolactam* werden unter Stickstoff in einem Ölbad auf 200–210° erhitzt. Nach 3–4 Stdn. wird abgekühlt, wobei der Kolbeninhalt erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Äther-Benzol schmilzt die Substanz bei 117–118°. Misch-Schmp. mit *trans-N-Styryl-\omega-caprolactam* ist ohne Depression.

*N-Styryl-morpholin:* 11 g *Phenylacetaldehyd* und 15.5 g *Morpholin* (über Natrium destilliert) werden 5 Stdn. auf 110–120° erwärmt. Danach wird das gelbe, ölige Reaktionsprodukt bei 12 Torr destilliert, wobei man die folgenden Fraktionen erhält:

1) bis 175° 12.5 g 2) 175–183° 9.5 g

Frakt. 2) erstarrt in der Vorlage. Nach Umkristallisieren aus Äther erhält man weiße Kristalle, die bei 77–78° schmelzen. Die Substanz bräunt und zersetzt sich alsbald, wobei Geruch nach Phenylacetaldehyd auftritt; im evakuierten und abgeschmolzenen Gefäß ist sie längere Zeit haltbar.

$C_{12}H_{15}ON$  (189.2) Ber. C 76.20 H 7.98 N 7.42

Gef. C 76.37 H 7.90 N 7.36 Mol.-Gew. 185 (ebullioskop. in Benzol)

Die IR-Spektren wurden mit dem IR-Spektrophotometer Perkin-Elmer, Mod. 21, aufgenommen.

Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.