

SIEGFRIED HÜNIG<sup>1)</sup>, KLAUS HÜBNER<sup>2)</sup> und ERHARD BENZING<sup>3)</sup>Synthesen mit Enaminen, VII<sup>4)</sup>

## Addition von Isocyanaten und Isothiocyanaten an Enamine

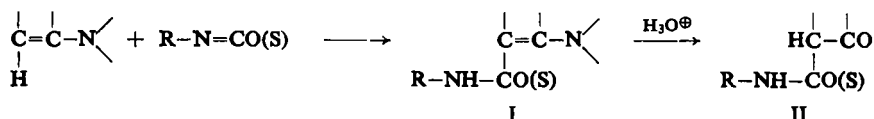
Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 28. September 1961)

Die Addition mehrerer Enamine an verschieden substituierte Isocyanate und Isothiocyanate wird beschrieben. Die erhaltenen Addukte lassen sich glatt zu  $\beta$ -Carbonyl-(thio)carbonsäure-amiden hydrolysieren.

Die Mitteilungen I–V befassen sich mit der Acylierung von Enaminen durch Carbonsäurechloride<sup>5)</sup> und den daraus abgeleiteten Folgeprodukten. Im Anschluß an diese Substitutionsreaktionen beschreibt die vorliegende Abhandlung die glatt verlaufende Addition von Isocyanaten und Isothiocyanaten.

Diese Reaktion folgt dem Schema:



Die primär entstehenden Addukte I werden durch Säuren glatt in  $\beta$ -Keto-carbonsäureamide bzw.  $\beta$ -carbonsäurethioamide (II) verwandelt, die ebenfalls präparativ wichtige Ausgangsmaterialien darstellen. Die bei der Addition beobachteten Regelmäßigkeiten entsprechen durchaus den Erwartungen. Sie seien kurz vorweggenommen:

Die Additionsgeschwindigkeiten der Isocyanate an Enamine wächst mit steigender Elektrophilie ihres C-Atoms, d. h. mit sinkender Basizität ihres N-Atoms. Die Reihe:



ist von zahlreichen Additionsreaktionen her lange bekannt<sup>6)</sup>. Sie findet in quantitativen Messungen an substituierten Phenylisocyanaten<sup>7)</sup> und den verwandten Carbodiimiden<sup>8)</sup> ihre Bestätigung. Die gleichen Regelmäßigkeiten gelten für die im ganzen schwächer elektrophilen Isothiocyanate<sup>9)</sup>.

1) Neue Anschrift: Chemisches Institut der Universität Würzburg, Röntgenring 11.

2) Aus der Dissertat. Univ. Marburg 1960.

3) Aus der Dissertat. Univ. Marburg 1956.

4) VI. Mittel.: S. HÜNIG und K. HÜBNER, Chem. Ber. 94, 486 [1961].

5) V. Mittel.: S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. 93, 913 [1960].

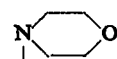
6) Vgl. S. PETERSEN in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Bd. 8, S. 129 ff., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

7) C. NAEGELI, A. TYABJI und L. KONRAD, Helv. chim. Acta 21, 1127 [1938].

8) S. HÜNIG, H. LEHMANN und G. GRIMMER, Liebigs Ann. Chem. 579, 87 [1953].

9) D. W. BROWNE und G. M. DYSON, J. chem. Soc. [London] 1931, 3285.

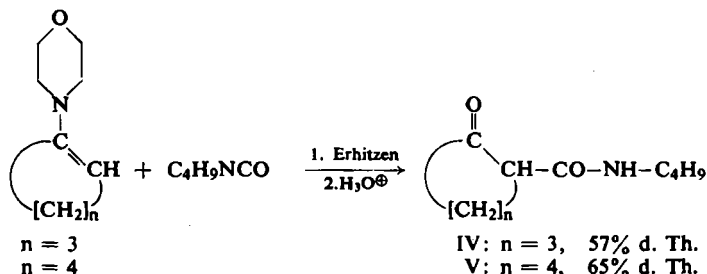
Auf der Seite des Enamins bewähren sich ebenfalls die früheren Erfahrungen: Vom Cyclopentanon abgeleitete Enamine addieren sich wesentlich rascher als die entsprechenden Cyclohexen-Derivate. Außerdem erweisen sich Enamine mit Pyrrolidino-gruppen bedeutend aktiver als Enamine mit dem schwächer basischen Morpholinorest.

III  Das offenkettige 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen (III) addiert sich ebenfalls glatt an Iso(thio)cyanate.

$C_6H_5-C=CH_2$  III läßt sich aus Acetophenon und Morpholin in siedendem Toluol durch tagelanges Auskreisen des Wassers in 54-proz. Ausbeute gewinnen<sup>10)</sup>.

#### 1. ENAMINE UND n-BUTYL-ISOCYANAT

Die geringe elektrophile Aktivität des n-Butyl-isocyanats erfordert mehrstündiges Erhitzen mit 1-Morpholino-cyclopenten-(1) (auf 60°) bzw. 1-Morpholino-cyclohexen-(1) (auf 100°). Um die sehr empfindlichen Addukte in genügender Reinheit zu erhalten, muß die Autoxydation der Enamine durch eine Stickstoffatmosphäre verhindert werden. Ohne die schlecht kristallisierenden Addukte zu isolieren, wird das gesamte Reaktionsgemisch sauer hydrolysiert.



Man erhält so Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-n-butylamid (IV) sowie das entsprechende Cyclohexanonderivat in befriedigender Ausbeute<sup>11)</sup>. IV erweist sich im Siedepunkt, IR-Spektrum und Semicarbazon identisch mit der von D. H. JOHNSON durch Dieckmann-Kondensation des Adipinsäure-äthylester-n-butylamids erhaltenen Verbindung<sup>12)</sup>.

#### 2. ENAMINE UND PHENYLISOCYANAT

Selbst im Lösungsmittel (Aceton) vereinigen sich 1-Morpholino-cyclopenten-(1) bzw. -cyclohexen-(1) und Phenylisocyanat deutlich exotherm. Die Addukte VI bzw. VII scheiden sich wohlkristallisiert ab und liefern bei der sauren Hydrolyse fast quantitativ die bekannten Cyclopentanon-(2)- bzw. Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-anilide (VIII bzw. IX), die auf diesem Wege besonders bequem zugänglich sind.

Trotz dieser glatten Reaktion besitzen die Addukte VI und VII nur teilweise die angegebene Struktur. G. A. BERCHTOLD<sup>13)</sup> konnte nämlich aus Acetonitril das zu VII

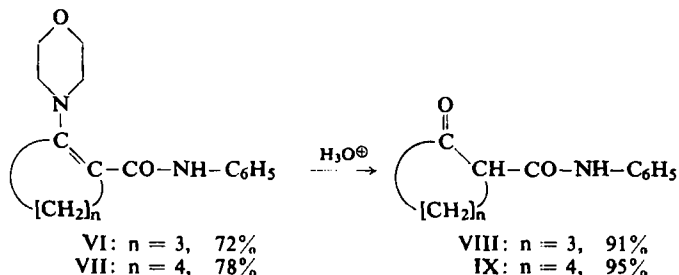
<sup>10)</sup> III wurde bereits von I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. 94, 737, 738, 741 [1961], auf ähnlichem Wege dargestellt. Es fehlen jedoch präparative Angaben.

<sup>11)</sup> Hier wie im folgenden wird auf die Keto-Enoltautomerie der betrachteten  $\beta$ -Ketocarbon-säure-Derivate nicht eingegangen.

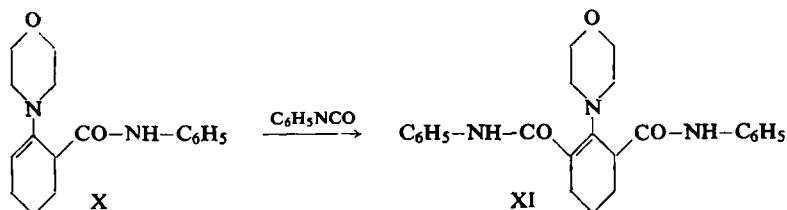
<sup>12)</sup> J. chem. Soc. [London] 1958, 1624.

<sup>13)</sup> Privatmitteil. von Herrn Dr. BERCHTOLD, Massachusetts Institute of Technology Cambridge, USA; vgl. G. A. BERCHTOLD, J. org. Chemistry 26, 3043 [1961].

isomere Addukt X gewinnen, dessen Konstitution durch ein Vinyl-Proton im PMR-Spektrum angezeigt wird.

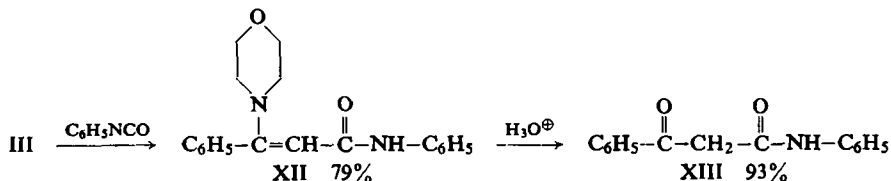


Offenbar ist die räumliche Behinderung der beiden voluminösen *cis*-Substituenten in VII (und wahrscheinlich auch VIII) so groß, daß selbst der Übergang in die unkonjugierte Form X einen Energiegewinn darstellt. X macht verständlich, daß ein zweites



Mol. Phenylisocyanat bei höherer Temperatur glatt aufgenommen wird. Dem Addukt kommt die Konstitution XI zu, wie die Hydrolyse zu Cyclohexanon-(2)-dicarbonsäure-(1.3)-anilid beweist<sup>13,14</sup>.

Die glatte Addition des Enamins III an Phenylisocyanat führt zu dem Zimtsäurederivat XII.



Da sich die anschließende Hydrolyse zum Benzoylessigsäureanilid XIII ebenfalls sehr glatt vollzieht, läßt sich dieses auf dem beschriebenen Wege bequemer als bisher<sup>15</sup> gewinnen.

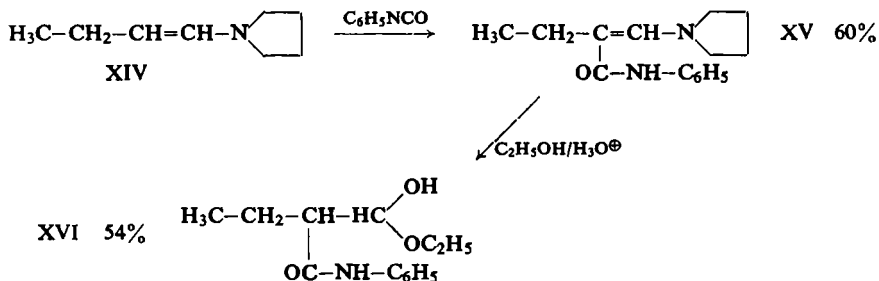
Die wesentlich empfindlicheren Enamine, welche sich von Aldehyden ableiten<sup>16</sup>, addieren sich ebenfalls an Phenylisocyanat. So entsteht z. B. mit 1-Pyrrolidino-buten-

<sup>14</sup>) R. FUSCO, G. BIANCHETTI und S. ROSSI, Gazz. chim. ital. 91, 825 [1961], haben inzwischen ebenfalls die Addition von Phenylisocyanat und Phenylisothiocyanat an Enamine beschrieben, insbesondere auch die Addukte nach Formel X und XI.

<sup>15</sup>) S. M. MCELVAIN und K. H. WEBER, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 379; Ch. J. KIBLER und A. WEISSBERGER, ebenda 108.

<sup>16</sup>) C. MANNICH und H. DAVIDSEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2106 [1936]; vgl. G. OPITZ, H. HELLMANN und H. W. SCHUBERT, Liebigs Ann. Chem. 623, 112 [1959].

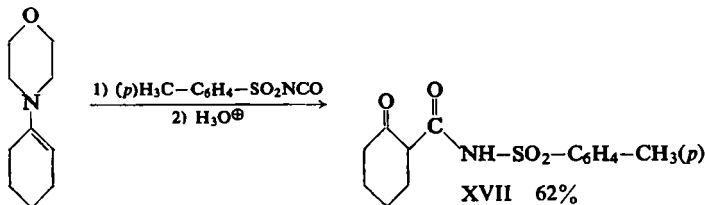
(1) (XIV) das Addukt XV, welches mit wäßrig alkoholischer Salzsäure in eine Verbindung verwandelt wird, deren Analyse mit dem Halbacetal XVI übereinstimmt.



Vom  $\alpha$ -Formylessigsäure-anilid haben bereits W. WISLICENUS und R. ERBE<sup>17)</sup> stabile Halbacetale beschrieben.

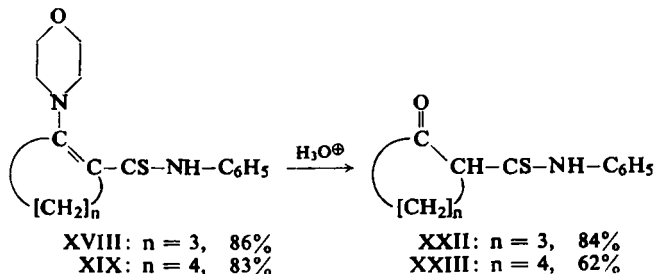
### 3. ENAMINE UND *p*-TOLUOLSULFONYL-ISOCYANAT

Die enorme Elektrophilie des *p*-Toluolsulfonylisocyanats ließ bei der Reaktion mit 1-Morpholino-cyclopenten-(1) nur teerige Produkte entstehen. Das reaktionsträgere 1-Morpholino-cyclohexen-(1) lieferte dagegen über das nicht rein isolierbare Primäraddukt *N-p*-Toluolsulfonyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäureamid (XVII).



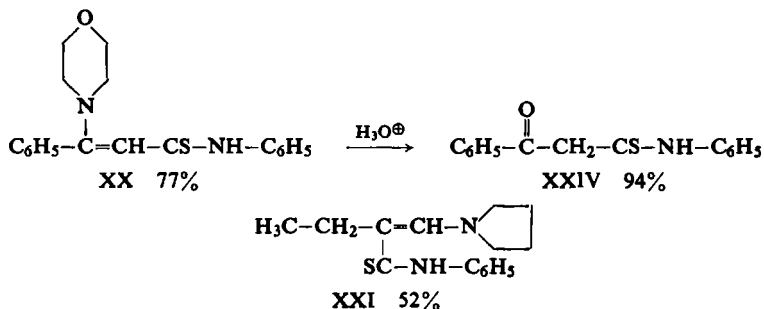
### 4. ENAMINE UND PHENYLISOTHIOCYANAT

Entsprechend der geringeren Elektrophilie dieses Senföls lassen sich die Additionen der obigen Enamine teilweise sogar in Alkohol durchführen. In allen Fällen erfolgt glatte Reaktion im gleichen Sinne wie mit Phenylisocyanat, was die Formeln der wohlkristallisierten, gelben Addukte XVIII bis XXI erkennen lassen.



<sup>17)</sup> Liebigs Ann. Chem. 421, 119 [1920].

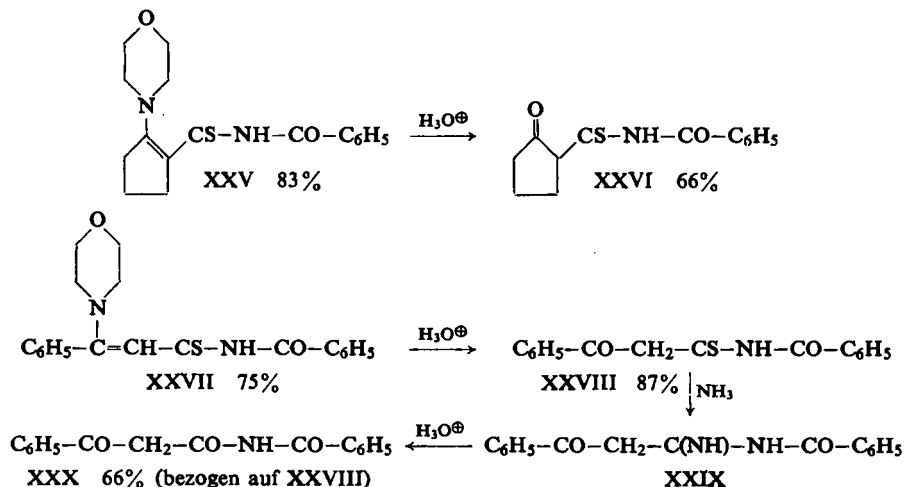
Der Doppelbindung in XVIII bzw. XIX kommt offenbar die angegebene konjugierte Stellung zu und nicht eine X entsprechende isomere Lage, denn die Addukte nehmen kein zweites Mol. Phenylisothiocyanat auf (vgl. Lit.<sup>14</sup>). Die gegenüber der >C=O-Gruppe verstärkte Aufrichtungstendenz der >C=S-Gruppe erhöht anscheinend den Gewinn an Mesomerieenergie durch Konjugation mit der Enamingruppierung so



stark, daß selbst die gedrängte Anordnung der *cis*-Substituenten in Kauf genommen wird. Die Konstitution der Addukte XVIII bis XX folgt aus der Hydrolyse zu den  $\beta$ -Keto-thiocarbonsäureaniliden XXII bis XXIV sowie aus der Umwandlung in Heterocyclen, die in der folgenden Mitteilung besprochen werden. Die Addition von Senfölen an Enamine bietet einen besonders einfachen Weg in die Reihe der bisher kaum bearbeiteten  $\beta$ -Keto-thiocarbonamide. Aus XXI ließ sich bei saurer Hydrolyse kein definiertes Produkt gewinnen.

#### 5. ENAMINE UND BENZOYL-ISOTHIOCYANAT

Infolge der *N*-Acylierung ist die Elektrophilie des Benzoyl-isothiocyanats so weit gesteigert, daß die exothermen Additionen an Enamine im hydroxyelfreien Solvens durchgeführt werden müssen. Mit 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen und mit 1-Morpholino-cyclopenten-(1) kristallisieren aus Cyclohexan die erwarteten Addukte aus.



1-Morpholino-cyclohexen-(1) dagegen reagiert unter Morpholinabspaltung zu einem neuartigen, in der folgenden Abhandlung besprochenen Heterocyclus.

Für XXV, das nur als Rohprodukt isoliert wurde, besteht ebenfalls die oben erwähnte Möglichkeit der Doppelbindungswanderung. In jedem Falle entsteht bei der Hydrolyse das durch Ringschlußreaktionen identifizierte Produkt XXVI. Das analysenreine Addukt XXVII läßt sich durch vorsichtige Säurebehandlung in *N*, $\alpha$ -Dibenzoyl-thioacetamid (XXVIII) umwandeln, dessen Schwefelatom auf dem Wege über das sehr hydrolyseempfindliche Acylamidin XXIX leicht zu entfernen ist. XXIX bildet sich mit alkoholischem Ammoniak sehr rasch, jedoch nur in Gegenwart von Wasser. Das hat zur Folge, daß es bereits mit dem Folgeprodukt *N*, $\alpha$ -Dibenzoyl-acetamid (XXX) verunreinigt ist. Letzteres entsteht im sauren Medium sehr rasch und ist damit relativ leicht zugänglich geworden. Die bisherige Synthese nimmt den Weg über die Hydrogenolyse von 3-Phenyl-5-benzoylamino-isoxazol<sup>18)</sup>.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Förderung dieser Arbeiten sowie der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK und den FARBENFABRIKEN BAYER für die Überlassung von speziellen Chemikalien.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nach Kofler bestimmt und korrigiert. Die Äquivalentgewichte ( $H^{\oplus}$ ) sind mit Perchlorsäure in Eisessig gegen Kristallviolett<sup>19)</sup>, die Äquivalentgewichte ( $OH^{\ominus}$ ) mit Tetrabutylammoniumhydroxyd in Pyridin gegen Thymolblau<sup>20)</sup> bestimmt.

*1-Pyrrolidino-buten-(1)*: Nach der Methode von MANNICH<sup>16)</sup> läßt man zu 142 g (2 Mol) *Pyrrolidin* und 50 g gepulvertem Kaliumcarbonat bei  $-10^{\circ}$  72 g (1 Mol) *Butyraldehyd* (frisch dest.) so zutropfen, daß die Temperatur nicht über  $0^{\circ}$  steigt. Die Reaktionsmischung wird anschließend noch 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und die abgesaugte Lösung i. Vak. destilliert. Bei einer Badtemp. von höchstens  $80-85^{\circ}$  fängt man die Hauptfraktion vom Sdp.<sub>12</sub>  $59-63^{\circ}$  (89 g) auf und rektifiziert diese. Ausb. 68 g (54%) vom Sdp.<sub>12</sub>  $57-59^{\circ}$ .

$C_8H_{15}N$  (125.2) Äquiv.-Gew. durch Titration mit 0.1 *n* HCl  
in  $CH_3OH/H_2O$  gegen Bromphenolblau Gef. 123.1

*1-Morpholino-1-phenyl-äthylen (III)*: Nach der Methode von M. E. HERR und F. W. HEYL<sup>21)</sup> werden 120 g (1 Mol) *Acetophenon* und 130 g (1.5 Mol) *Morpholin* in 300 ccm Toluol mit 5 g „K 10“<sup>22)</sup> 70 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Die Destillation i. Vak. liefert 101 g (54% d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit vom Sdp.<sub>0.1</sub>  $86-89^{\circ}$ .

$C_{12}H_{15}NO$  (189.3) Amin-Äquiv.-Gew.<sup>23)</sup> Gef. 187  
Carbonyl-Äquiv.-Gew.<sup>23)</sup> Gef. 188

*Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-n-butylamid (IV)*: Eine Mischung aus 15.3 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclopenten-(1)*<sup>24)</sup>, 25 ccm Benzol und 9.9 g (0.1 Mol) *Butylisocyanat* wird unter Stickstoff 2 Stdn. auf  $60^{\circ}$  erhitzt. Nach dieser Zeit ist der Isocyanatgeruch verschwunden. Die gelbe Lösung wird zur Hydrolyse 30 Min. mit 60 ccm 2 *n* HCl gut durchgerührt, die wäßr.

18) G. SHAW und G. SUGOWDZ, J. chem. Soc. [London] 1954, 665.

19) P. C. MARKUNAS und I. A. RIDDIK, Analytic. Chem. 23, 337 [1951].

20) R. H. CUNDIFF und P. C. MARKUNAS, Analytic. Chem. 1956, 792.

21) J. Amer. chem. Soc. 74, 3627 [1952]; 75, 1918 [1953].

22) Saurer Montmorillonit-Katalysator der Südchemie-München.

23) S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. 90, 2833 [1957].

24) S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. 93, 909 [1960].

Phase mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, mit Kochsalz gesättigt und 5mal mit je 25 ccm Benzol ausgeschüttelt. Danach gibt sie keine Enolreaktion mehr. Die Benzolphasen werden vereinigt und abgedampft. Das zurückbleibende braune Öl wird i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>0.05</sub> 103–105°, 10.3 g (57% d. Th.). Diese Fraktion kristallisiert in der Vorlage aus (Lit.<sup>12)</sup>: Sdp.<sub>0.05</sub> 103°).

$C_{10}H_{17}NO_2$  (183.3) Carbonyl-Äquiv.-Gew.<sup>23)</sup> Gef. 183

*Semicarbazon*: Schmp. 206–209° aus Äthanol (Lit.<sup>12)</sup>: 208°).

*Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-n-butylamid (V)*: 16.7 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)*<sup>23)</sup> werden mit 9.9 g (0.1 Mol) *Butylisocyanat* 4 Stdn. unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird in 25 ccm Chloroform gelöst und zur Hydrolyse mit 55 ccm 2*n* HCl heftig gerührt. Die wäßrige Phase wird mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, mit Kochsalz gesättigt und 3 mal mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Das nach dem Abdampfen der vereinigten Chloroformphasen zurückbleibende rote Öl wird i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>0.15</sub> 118–121°, 12.0–13.1 g (61–65% d. Th.), zähes, farbloses Öl.

*Semicarbazon*: Schmp. 164–166°.

$C_{11}H_{19}NO_2$  (197.3) Ber. C 66.95 H 9.71 N 7.10 Gef. C 66.90 H 9.73 N 7.43

*Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-anilid (VIII)*

a) Zu 30.6 g (0.2 Mol) *1-Morpholino-cyclopenten-(1)*<sup>24)</sup> in 40 ccm Aceton läßt man unter Rühren innerhalb einer Stde. eine Mischung aus 23.8 g (0.2 Mol) *Phenylisocyanat* und 10 ccm Aceton zutropfen. Die Temperatur der exothermen Reaktion wird zwischen 40 und 45° gehalten. Nachdem ca. die Hälfte des Isocyanates zugesetzt ist, fällt häufig ein krist. Niederschlag aus. Während man den Rest des Isocyanats zugibt, wird heftig weitergerührt. Anschließend beläßt man eine Stde. bei Raumtemperatur, dann 3 Stdn. in Eiswasser, saugt ab, wäscht mit 30 ccm eiskaltem Aceton und trocknet im Vakuumexsikkator. Ausb. 36.0–39.5 g (66 bis 73% d. Th.) farblose Kristalle (VI). Schmp. 122–127° (Zers.).

$C_{16}H_{20}N_2O_2$  (272.2) Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) Gef. 283

Das Produkt ist für weitere Umsetzungen rein genug.

b) Zu 27.3 g (0.1 Mol) VI werden 125 ccm 2*n* HCl gegeben. Die Substanz wandelt sich um, ohne vorher in Lösung zu gehen. Nach 2 Stdn. wird abgesaugt, mit Wasser bis zur Säurefreiheit gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausb. 18–18.9 g (89–93% d. Th.), Schmp. 87–91°. Aus 60 ccm Cyclohexan/Essigester (4:3) erhält man 15.4 g (76% d. Th.) farblose Blättchen vom Schmp. 90–92°. Durch einstündiges Tempern bei 95° wandeln sich die Blättchen in Prismen um, die nunmehr bei 102–104° schmelzen (Lit.<sup>12)</sup>: 102–104°).

$C_{12}H_{13}NO_2$  (203.2) Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) Gef. 204

*Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-anilid (IX)*: a) Unter Feuchtigkeitsausschluß läßt man zu 16.7 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)*<sup>23)</sup> in 25 ccm Aceton innerhalb von 20 Min. unter Rühren 11.9 g (0.1 Mol) *Phenylisocyanat* zutropfen. Die exotherme Reaktion wird zwischen 45–50° gehalten. Gegen Ende der Reaktion fallen weiße Kristalle aus. Dann wird noch 1 Stde. bei Raumtemperatur und anschließend 2–3 Stdn. im Eisbad aufbewahrt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit 20–30 ccm eiskaltem Aceton gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Man erhält so 20.5–22.5 g (72–78% d. Th.) farblose Verbindung VII, die für weitere Umsetzungen genügend rein ist. Schmp. 120–125°.

$C_{17}H_{22}N_2O_2$  (286.4) Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) des Rohprod. Gef. 283

b) 14.2 g VII werden in 60 ccm siedendem Methanol so weit wie möglich gelöst. Hierzu werden tropfenweise einige ccm 2*n* HCl gegeben, bis auch die letzten Reste in Lösung gegangen

sind. Man filtriert und versetzt das Filtrat mit so viel Salzsäure, daß die insgesamt zugesetzte Menge 30 ccm beträgt. Beim Erkalten kristallisiert das *Anilid IX* in farblosen Blättchen aus. Nach 2 stdg. Stehenlassen im Eisbad wird abgesaugt, mit Wasser bis zur Säurefreiheit gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausb. 10.0–10.4 g (92–96% d. Th.) Rohprodukt. Schmp. 103–107°. Aus 35 ccm Cyclohexan/Essigester (3:1) erhält man 8.9 g (82% d. Th.) vom Schmp. 106–108° (Lit.<sup>25</sup>): 105–105.5°).

*Benzoylacetanilid (XIII)*: 9.45 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-1-phenyl-äthylen (III)* in 30 ccm Cyclohexan werden unter Rühren innerhalb von 15 Min. tropfenweise mit einer Lösung von 5.95 g (0.05 Mol) *Phenylisocyanat* in 5 ccm Cyclohexan versetzt. Anschließend erwärmt man 30 Min. auf 80°, saugt nach dem Erkalten von dem ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Cyclohexan und trocknet i. Vak. Das blaßgelbe Rohprodukt *XII*, 12.1 g (79% d. Th.), wird mit 60 ccm Methanol aufgekocht und tropfenweise mit 2*n* HCl bis zur sauren Reaktion versetzt, wobei es vollständig in Lösung geht. Man filtriert, gibt dem Filtrat bis zur beginnenden Trübung Wasser zu, beläßt über Nacht im Kühlschrank, saugt die ausgefallenen Blättchen ab, wäscht mit Wasser säurefrei und trocknet i. Vak., Ausb. 8.45–8.90 g (71–74% d. Th., auf das Enamin bezogen), Schmp. 105–107° (Lit.<sup>26</sup>): 106–106.5°).

$C_{15}H_{13}NO_2$  (239.3) Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup> gegen Azviolett) Gef. 240

*1-Pyrrolidino-*n*-buten-(1)-carbonsäure-(2)-anilid (XV)*: Zu 12.5 g (0.1 Mol) frisch dargestelltem *1-Pyrrolidino-*n*-buten-(1)* in 20 ccm wasserfreiem Essigester läßt man unter Rühren in 45 Min. 11.9 g (0.1 Mol) *Phenylisocyanat* zutropfen. Die Reaktionstemperatur wird durch leichte Kühlung auf ca. 30° gehalten. Es entsteht eine gelbe Lösung, die nach Kühlung in Eiswasser durch Anreiben zur Kristallisation gebracht wird. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wird abgesaugt, mit 20 ccm kaltem Essigester und anschließend mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen i. Vak. erhält man 14.5 g (60% d. Th.) eines nahezu farblosen Rohproduktes. Es wird in 30 ccm heißem Essigester gelöst und mit 45 ccm Petroläther (Sdp. 40–60°) ausgefällt. Ausb. 10.5 g (43% d. Th.) *XV* in farblosen Prismen. Die Substanz ist für weitere Umsetzungen rein genug; für Analysenzwecke muß nochmals umkristallisiert werden. Schmp. 117–123° (Zers.).

$C_{15}H_{20}N_2O$  (244.3) Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) Gef. 245

*α-Formyl-buttersäure-anilid-monoäthylacetal (XVI)*: 7.5 g (30.7 mMol) *XV* werden unter Erwärmen in einer Mischung aus 15 ccm Äthanol und 15 ccm 2*n* HCl gelöst. Beim Erkalten kristallisieren 3.9 g (55% d. Th.) feine verfilzte Nadeln aus. Sie können aus 15 ccm Äthanol/Petroläther (Sdp. 40–60°) (1:2) umkristallisiert werden: 3.0 g (41% d. Th.). Ein genauer Schmelzpunkt kann nicht angegeben werden, da oberhalb von 80° Alkohol abgespalten wird. Der Hauptanteil schmilzt bei ca. 95–100°.

$C_{13}H_{19}NO_3$  (237.3) Ber. C 65.80 H 8.07 N 5.90 Gef. C 65.86 H 7.91 N 5.51

**N-p-Toluolsulfonyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäureamid (XVII)**: 19.7 g (0.1 Mol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* in 20 ccm Chloroform läßt man innerhalb 1 Stde. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß einer Mischung aus 16.7 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)*<sup>23</sup> und 25 ccm Chloroform zutropfen und hält die Temperatur zwischen 30 und 35°. Nach Zugabe des Isocyanats wird noch 1/2 Stde. bei Raumtemperatur weitergerührt. Zur Hydrolyse wird die kräftig gerührte Masse tropfenweise mit 50 ccm 2*n* HCl versetzt. Man rührt noch 1/2 Stde. weiter, trennt dann die wäßrige Phase ab und verdampft das Chloroform. Der ölige Rückstand wird nun 1/2 Stde. mit 45 ccm Benzol und etwas A-Kohle zum Sieden erhitzt,

<sup>25</sup>) B. K. BLOUNT, W. H. PERKIN JR. und S. G. P. PLANT, J. chem. Soc. [London] 1929 II, 1986; H. K. SEN und U. BASU, J. Indian chem. Soc. 6, 313 [1929].

<sup>26</sup>) CH. J. KIBLER und A. WEISSBERGER, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 108.



filtriert und zur Kristallisation über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Man saugt ab, kristallisiert aus Benzol um und trocknet i. Vak., Ausb. 18 g (61 % d. Th.), Schmp. 125—127°.

$C_{14}H_{17}NO_4S$  (295.4) Ber. C 56.93 H 5.80 N 4.74

Gef. C 56.75 H 5.70 N 5.00 Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) 295

*2-Morpholino-cyclopenten-(1)-thiocarbonsäure-anilid (XVIII)*: Zu 30.6 g (0.2 Mol) *1-Morpholino-cyclopenten-(1)*<sup>24</sup> in 75 ccm Methanol läßt man innerhalb von 30 Min. unter Rühren eine Mischung aus 27 g (0.2 Mol) *Phenylsenfö*l und 20 ccm Methanol zutropfen. Während der exothermen Reaktion steigt die Temperatur im Reaktionsgefäß auf 45°. Wenn kein weiteres Ansteigen der Temperatur mehr beobachtet wird, erhitzt man noch 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden. Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, saugt von den gut ausgebildeten, gelben Kristallen ab, wäscht schließlich mit 35 ccm kaltem Methanol und trocknet i. Vak.; Ausb. 47.5—49.5 g (83—86 % d. Th.) eines fast analysenreinen Produktes. Schmp. 112—119° (Zers.), aus Methanol: 115—119° (Zers.).

$C_{16}H_{20}N_2OS$  (288.4) Ber. C 66.62 H 6.99 N 9.71 S 11.12

Gef. C 66.74 H 7.00 N 9.76 S 11.13 Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) 288

*Cyclopentanon-(2)-thiocarbonsäure-anilid (XXII)*: 5.0 g (17.3 mMol) *XVIII* werden mit 20 ccm Äthanol aufgeköcht. Durch langsames Eintropfen von 2*n* HCl bis zum Neutralpunkt gehen die Kristalle allmählich in Lösung. Während der Säurezugabe kristallisieren gelbe Blättchen aus. Nach Kühlen in Eiswasser saugt man ab, wäscht mit Wasser bis zur Säurefreiheit und trocknet i. Vak.; Rohausb. 3.2 g (85 % d. Th.). Aus 25 ccm Cyclohexan/Äthanol (4:1) erhält man 2.7 g (72 % d. Th.) *XXII* vom Schmp. 96—97°.

$C_{12}H_{13}NOS$  (219.3) Ber. C 65.72 H 5.97 N 6.39

Gef. C 65.85 H 6.00 N 6.60 Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) 220

*2-Morpholino-cyclohexen-(1)-thiocarbonsäure-anilid (XIX)*: 33.5 g (0.2 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)*<sup>23</sup> werden in 75 ccm Methanol mit 27 g (0.2 Mol) *Phenylsenfö*l 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach scheiden sich beim Anreiben gelbe Kristalle ab. Das Reaktionsprodukt bleibt über Nacht im Kühlschrank, wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die Mutterlauge wird auf ca. die Hälfte eingengt und von dem erneut ausgefallenen Produkt abgesaugt; Ausb. 45.8—50.2 g (76—83 % d. Th.) fast reines *Anilid XIX*, Schmp. 121—126°, aus Methanol: 125—129° (Zers.).

$C_{17}H_{22}N_2OS$  (302.4) Ber. C 67.51 H 7.33 N 9.27 S 10.60

Gef. C 67.43 H 7.25 N 9.29 S 10.48 Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) 301

*Cyclohexanon-(2)-thiocarbonsäure-anilid (XXIII)*: In die kochende Mischung von 4.8 g (15.8 mMol) *XIX* und 30 ccm Äthanol gibt man langsam ca. 10 ccm 2*n* HCl, bis zugesetztes Bromphenolblau gerade umschlägt. Die gelben Kristalle gehen hierbei allmählich in Lösung, und die Farbe der Lösung hellt sich auf. Man setzt noch 3—4 ccm Wasser zu. Über Nacht fallen im Kühlschrank gelbgrüne, stark verfilzte Nadeln aus. Sie werden abgesaugt, mit Alkohol/Wasser (1:1) gewaschen, i. Vak. getrocknet und anschließend aus Cyclohexan/Essigester (10:1) umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (62 % d. Th.) *XXIII*, Schmp. 84—89° (Zers.).

$C_{13}H_{15}NOS$  (233.3) Ber. C 66.92 H 6.48 N 6.00 Gef. C 67.69 H 6.79 N 5.60

*β-Morpholino-thiozimtsäure-anilid (XX)*: Ein Gemisch aus 9.5 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-1-phenyl-äthyl*en, 30 ccm Essigester und 6.75 g (0.05 Mol) *Phenylsenfö*l wird 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fallen gut ausgebildete, nahezu analysenreine gelbe Prismen aus. Man läßt einige Stunden im Eisbad stehen, saugt ab, wäscht mit Essigester und trocknet i. Vak., Ausb. 12.5 g (77 % d. Th.) *XX*, Schmp. 157—158°, aus Essigester: 157 bis 158°.

$C_{19}H_{20}N_2OS$  (324.4) Ber. C 70.34 H 6.21 N 8.64

Gef. C 70.34 H 6.19 N 8.79 Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) 326.5

*Benzoyl-thioessigsäure-anilid (XXIV)*: Die siedende Mischung von 3.24 g (0.01 Mol) *XX* in 20 ccm Äthanol versetzt man bis zur sauren Reaktion tropfenweise mit 2 *n* HCl. Die Substanz geht hierbei in Lösung. Man gibt einige Tropfen Wasser zu und läßt im Kühlschrank über Nacht erkalten. Die abgesaugten gelben Nadeln wäscht man mit Äthanol/Wasser (1:1) und trocknet i. Vak., Ausb. 2.4 g (94% d. Th.), Schmp. 79–83°, aus Äthanol/Wasser (1:1) 80–83°.

$C_{15}H_{13}NOS$  (255.3) Ber. C 70.56 H 5.13 N 5.49  
Gef. C 70.76 H 5.16 N 5.59 Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) 253

*1-Pyrrolidino-n-buten-(1)-thiocarbonsäure-(2)-anilid (XXI)*: Einer gerührten Mischung aus 12.5 g (0.1 Mol) frisch dargestelltem *1-Pyrrolidino-n-buten-(1)* und 25 ccm Essigester läßt man innerhalb von 20 Min. 13.5 g (0.1 Mol) *Phenylsenföl* zutropfen. Die Lösung erwärmt sich auf 35–40°. Wenn kein weiterer Temperaturanstieg mehr beobachtet wird, erhitzt man noch 1/2 Stde. zum schwachen Sieden unter Rückfluß. Man kühlt über Nacht im Eisschrank, saugt von dem ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit 30 ccm kaltem Essigester und trocknet i. Vak. Rohausb. 17.5 g (68% d. Th.), Schmp. 102–107°. Nach Umkristallisieren aus 50 ccm Äthanol unter Zusatz von A-Kohle bleiben 13.5 g (52% d. Th.) gelbe Tafeln, Schmp. 106–109° (Zers.).

$C_{15}H_{20}N_2S$  (260.4) Ber. C 69.18 H 7.74 N 10.76 S 12.31  
Gef. C 69.30 H 7.89 N 10.89 S 12.29 Äquiv.-Gew. 258\*)

\*) In Wasser/Methanol mit 0.1 *n* HCl in Bromphenolblau

*N-Benzoyl-β-morpholino-thiozimtsäure-amid (XXVII)*: 18.9 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-1-phenyl-äthyl*en (III) in 50 ccm Cyclohexan werden innerhalb von 45 Min. unter Rühren mit einer Lösung von 16.3 g (0.1 Mol) *Benzoylithiocyanat* in 25 ccm Cyclohexan tropfenweise versetzt. Wenn ca. die Hälfte des Senföles zugesetzt ist, fallen rote Kristalle aus. Während der Reaktion steigt die Temperatur auf 30–35°. Nach 1 Stde. wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen, bis die Waschflüssigkeit nur noch schwach rot gefärbt ist. Ausb. 26.4 g (75% d. Th.), Schmp. 161–164°.

$C_{20}H_{20}N_2O_2S$  (352.5) Äquiv.-Gew. (H<sup>⊕</sup>) Gef. 362

Durch Umkristallisieren (Chlorbenzol) verschlechtert sich das Äquivalentgewicht.

*N.α-Dibenzoyl-thioacetamid (XXVIII)*: Dem siedenden Gemisch von 17.6 g (0.05 Mol) pulverisiertem *XXVII* und 200 ccm Äthanol setzt man tropfenweise 5.5 ccm konz. Salzsäure langsam zu, wobei die Substanz allmählich in Lösung geht. Schon nach einigen Min. fallen gelbe Nadeln aus. Nach Zugabe der Salzsäure hält man noch 10 Min. im Sieden, läßt abkühlen, saugt ab und wäscht mit Äthanol/Wasser (1:1) bis zur Säurefreiheit. Ausb. 12.3 g (87% d. Th.), Schmp. 140–142°, aus Aceton 140–142°.

$C_{16}H_{13}NO_2S$  (283.3) Ber. C 67.83 H 4.62 N 4.94  
Gef. C 67.40 H 4.83 N 4.99 Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) 281

*N.α-Dibenzoyl-acetamid (XXX)*: 5.0 g (17.7 mMol) *XXVIII* werden in einer Mischung aus 25 ccm Äthanol und 10 ccm konz. Ammoniak unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Wenn die festen Bestandteile in Lösung gegangen sind, wird etwas A-Kohle zugegeben und noch 1 Stde. im Sieden gehalten. Danach wird filtriert und bis zur beginnenden Trübung Wasser zugesetzt. Nach dem Erkalten saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und kocht ihn kurz mit 35 ccm 2 *n* HCl auf. Hierbei wandelt sich die Iminverbindung *XXIX* in *N.α-Dibenzoyl-acetamid* um. Man saugt ab, wäscht mit Wasser bis zur Säurefreiheit, löst in Dimethylformamid und fällt anschließend mit Wasser. Ausb. 3.1 g (66% d. Th.), Schmp. (im Röhrchen bestimmt) 168–169° (Lit.<sup>18</sup>): 168–169°.

$C_{16}H_{13}NO_3$  (267.3) Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) Gef. 267

*N-Benzoyl-cyclopentanon-(2)-thiocarbonsäureamid (XXVI)*

a) Der Lösung von 7.7 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-cyclopenten-(1)* in 50 ccm Ligroin läßt man unter Rühren während 45 Min. 8.15 g (0.05 Mol) *Benzoyl-isothiocyanat* in 10 ccm Ligroin zutropfen. Durch Einregulieren der Tropfgeschwindigkeit wird die stark exotherme Reaktion zwischen 35–40° gehalten. Während der Reaktion fällt ein roter Niederschlag aus. Man rührt noch 1/2 Stde. bei Raumtemperatur, saugt ab, wäscht mit 50 ccm Aceton und trocknet i. Vak., Ausb. 13.2 g (83 % d. Th.). Das Rohprodukt *XXV* fällt in 94-proz. Reinheit an (best. durch Titration mit Perchlorsäure) und ist für weitere Umsetzungen genügend sauber.

b) Der heißen Lösung von 3.16 g (0.01 Mol) *XXV* in 25 ccm Äthanol/Wasser (1:1) läßt man langsam konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion zutropfen. Durch erneutes Aufkochen werden die ausgefallenen Kristalle gelöst. Man bewahrt über Nacht im Kühlschrank auf, saugt ab und kristallisiert 2 mal mit A-Kohle aus Methanol um. Zur besseren Ausfällung setzt man dem Methanol zum Schluß 1/3 Wasser zu. 1.63 g (66 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 91.5–92.5°.

$C_{13}H_{13}NO_2S$  (247.3) Ber. C 63.13 H 5.30 N 5.66

Gef. C 63.38 H 5.23 N 5.91 Äquiv.-Gew. (OH<sup>⊖</sup>) 245

---