

Friedhelm Korte, Hans Dürbeck¹⁾ und Gregor Weisgerber²⁾

Acyl-lacton-Umlagerung, XXXVIII³⁾

Synthese und Umlagerung von α -Aminomethylen-lactonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 2. November 1966)



α -Acyl-lactone und -thiol-lactone (**1**) werden mit aliphatischen und aromatischen Aminen zu den entsprechenden α -Aminomethylen-lactonen und -thiol-lactonen (**2a–z**) kondensiert. Die Grenzen dieser Reaktion werden beschrieben. Unter Protonenkatalyse lassen sich einige dieser Enamine zu substituierten 1.2.3.4-Tetrahydro-pyridinen (**4, 8**) umlagern.



Im Rahmen unserer Arbeiten über die Acyl-lacton-Umlagerung⁴⁾ schien es von Interesse, die enolische OH-Gruppe des α -Acylrestes durch Aminogruppen zu ersetzen und das Verhalten dieser Substanzklasse unter den verschiedenen Umlagerungsbedingungen zu untersuchen.

Die Umsetzung von α -Acyl-lactonen und -thiol-lactonen (**1a–i**) mit Aminen führt – oft nur bei Verwendung von sauren Katalysatoren – unter Wasserabspaltung in guten Ausbeuten zu α -Aminomethylen-lactonen und -thiol-lactonen (**2a–z**, s. Tab. S.1306).

Diese Kondensation steht in Analogie zu der bekannten Reaktion von β -Dicarbonylverbindungen mit Aminen^{5,6)}. Bestimmend für ihr Gelingen und für ihren Verlauf sind im wesentlichen 4 Faktoren:

1) die Basizität^{7,8)} des eingesetzten Amins, 2) die Ringgröße des Lactons bzw. Thiol-lactons, 3) der Substituent des α -Acylrestes, 4) der Enolgehalt des α -Acyl-lactons bzw. -thiol-lactons⁹⁾.

In Abhängigkeit vom Substituenten R' tritt bei α -Acyl-thiol-lactonen mit stark basischen Aminen die Ammonolyse des Thiol-lacton Ringes als Konkurrenzreaktion

1) Auszug aus der Dissertat. H. Dürbeck, Univ. Bonn 1963.

2) Auszug aus der Dissertat. G. Weisgerber, Univ. Bonn 1964.

3) XXXVII. Mitteil.: H. Wamhoff, G. Schorn und F. Korte, Chem. Ber. 100, 1296 (1967), vorstehend.

4) F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959); Neuere Methoden der präp. organ. Chemie, Bd. III, S. 136, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1961.

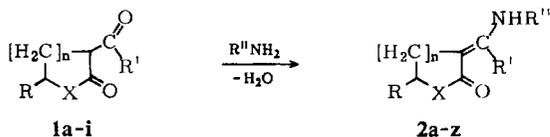
5) H. Glaser in: Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. II, Teil 1, S. 170 ff., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957.

6) C. Mannich und H. Davidsen, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2108 (1936).

7) H. K. Hall, J. Amer. chem. Soc. 79, 5441 (1957).

8) R. G. Pearson, J. Amer. chem. Soc. 70, 204 (1948).

9) F. Korte und F. Wüsten, Tetrahedron [London] 19, 1423 (1963).



X, n, R, R' und R'' s. Tab.

	X	n	R	R'
1a	O	1	H	CH ₃
b	O	2	CH ₃	H
c	O	2	CH ₃	CH ₃
d	O	2	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅
e	S	1	H	H
f	S	1	H	CH ₃
g	S	1	H	C ₂ H ₅
h	S	1	H	CO ₂ C ₂ H ₅
i	S	2	H	CH ₃

Dargestellte α -Aminomethylen-lactone und -thiol-lactone **2a-z**

	X	n	R	R'	R''	% Ausb.	Schmp. (Sdp./Torr)
a	O	1	H	CH ₃	C ₆ H ₅	74	90–91°
b	O	1	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	85	107–108°
c	O	2	CH ₃	H	C ₆ H ₅	87	195–196°
d	O	2	CH ₃	H	<i>o</i> -C ₆ H ₄ –CH ₃	62	142–143°
e	O	2	CH ₃	H	<i>m</i> -C ₆ H ₄ –CH ₃	90	185–186°
f	O	2	CH ₃	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ –CH ₃	87	199–201°
g	O	2	CH ₃	H	<i>m</i> -C ₆ H ₄ –NO ₂	89	206–208°
h	O	2	CH ₃	H	<i>p</i> -C ₆ H ₄ –NO ₂	92	249–250°
i	O	2	CH ₃	H	H	79	(110°/0.03)
k	O	2	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	94	137–138°
l	O	2	CH ₃	H	NHR'' = Morpholino	87	(156°/0.05)
m	O	2	CH ₃	H	CH ₂ –CO ₂ C ₂ H ₅	58	102–103°
n	O	2	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	83	122–123°
p	O	2	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	89	138–140°
q	S	1	H	H	C ₆ H ₅	88	185–186°
r	S	1	H	H	H	<5	97–99°
s	S	1	H	H	CH ₃	<5	93°
t	S	1	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	78	92–93°
u	S	1	H	CH ₃	C ₆ H ₅	55*)	116–117°
v	S	1	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	57*)	96–97°
w	S	1	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	45*)	92°
y	S	1	H	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	78	133–134°
z	S	2	H	CH ₃	C ₆ H ₅	73	97°

*) Die eingesetzten α -Acyl-thiol-lactone waren nicht rein.

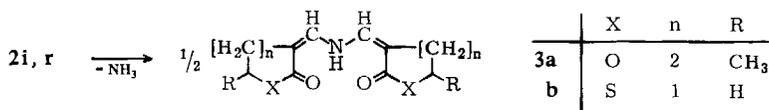
in Erscheinung¹⁰⁾. Dieser aminolytischen Umlagerung unterliegen auch einige α -Acyl- δ -lactone mit geringem Enolgehalt, bei denen die Enaminbildung wegen der größeren Ringöffnungstendenz und aus sterischen Gründen wenig begünstigt ist^{2,11)}.

¹⁰⁾ F. Korte und G. Weisgerber, Chem. Ber. 100, 1317 (1967), nachstehend.

¹¹⁾ P. L. Pacini, R. G. Ghirardelli, Privatmitteilung.

Die Äthoxalylverbindungen (**1d, h**) reagieren mit stark basischen Aminen ($pK_B = 3-5$) unter Säurespaltung zu den Lactonen bzw. Thiol-lactonen und substituierten Oxalsäureamiden, während mit aromatischen Aminen ($pK_B = 9-12$) Enaminbildung erfolgt.

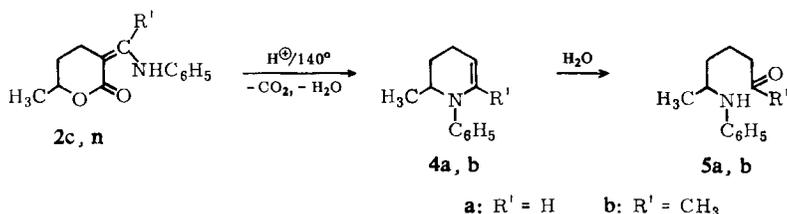
Die Enamine **2i** und **2r** gehen beim Erhitzen auf 200° oder beim Stehenlassen in Eisessig unter Ammoniakabspaltung in die Dimeren **3a, b**¹²⁾ über.



Protonenkatalysierte Umlagerungen

Mit einem Überschuß an äthanolischer Salzsäure (4% HCl) tritt bei allen Enaminen **2a-z** Rückspaltung in Aminhydrochlorid und die α -Acylverbindung **1a-i** ein. **1** lagert dann normal nach dem allgemeinen Reaktionsschema der Acyl-lacton-Umlagerung⁴⁾ zu substituierten 4.5-Dihydro-furanen, 5.6-Dihydro-4*H*-pyranen, 4.5-Dihydro-thiophenen und 5.6-Dihydro-4*H*-thiopyranen um. In wäßrigen Mineralsäuren¹³⁾ verläuft die Reaktion bei den Enaminen **2a-p** ebenfalls einheitlich zu den 2-substituierten 4.5-Dihydro-furan- und 5.6-Dihydro-4*H*-pyran-carbonsäuren-(3), während **2q-z** zunächst in Aminhydrochlorid und die Acylverbindungen **1e-i** gespalten werden, die dann bei erhöhter Temperatur verharzen und zähflüssige, nicht destillierbare Öle bilden.

Die Verbindungen **2c** und **2n** lassen sich dagegen unter Erhaltung der Enamin-gruppierung umlagern, wenn man sie mit stöchiometrischen Mengen konz. Salzsäure bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung auf $140-150^\circ$ erhitzt. Nach Zugabe von Alkali und Ausschütteln mit Äther erhält man neben 6-Chlor-heptanon-(2) die 1.2.3.4-Tetrahydro-pyridine **4** bzw. ihre Hydrolyseprodukte **5**¹⁴⁾ in Ausbeuten von 30-40%.



Nach diesem Reaktionsschema sollte **2c** in **4a** bzw. dessen Dimeres **6** übergehen¹⁵⁾. Man findet aber das monomere Enamin **8**, dessen Entstehung aus **4a** durch das folgende Formelbild verständlich wird.

4a liegt in saurer Lösung als Immoniumsalz **7a** vor^{16,17)}, welches mit seiner tautomeren Form **7b** im Gleichgewicht steht. Bei der alkalischen Aufarbeitung entsteht

¹²⁾ F. Korte und H. Machleidt, Chem. Ber. **88**, 136 (1955).

¹³⁾ F. Korte und K. H. Büchel, Chem. Ber. **92**, 877 (1959).

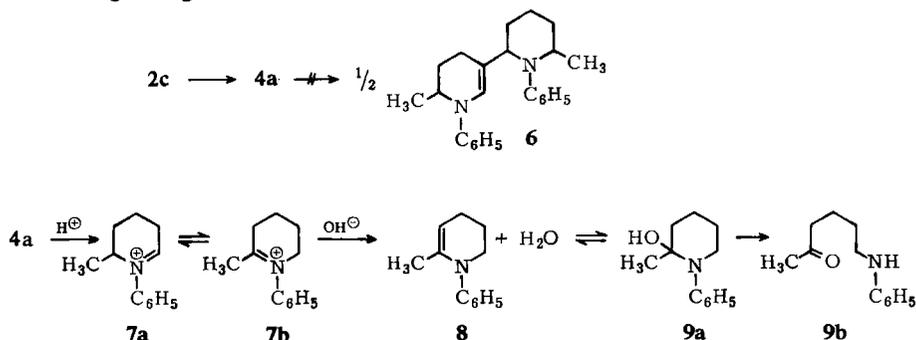
¹⁴⁾ E. Späth und H. Bretschneider, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 327 (1928).

¹⁵⁾ K. H. Büchel und F. Korte, Chem. Ber. **95**, 2465 (1962).

¹⁶⁾ N. J. Leonhard und R. R. Sauers, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6210 (1957).

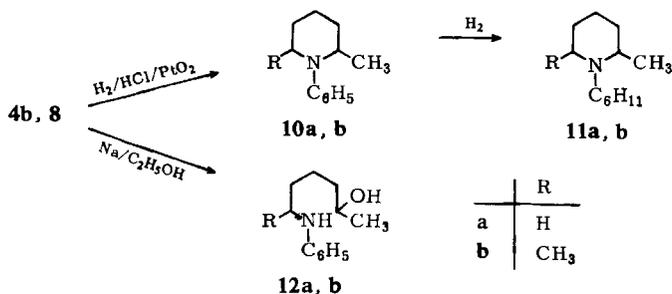
¹⁷⁾ B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2873 (1956).

daus **8** bzw. die hydratisierten Formen **9a** und **9b**. Die Umwandlung von **8** in **9b** geht sehr schnell vonstatten¹⁸⁾. Das IR-Spektrum des frisch destillierten Enamins **8** zeigt neben der C=C-Bande bei 1650/cm¹⁹⁾ bereits deutlich eine NH-Bande bei 3400/cm sowie eine Carbonylbande bei 1715/cm. Die Hydrolyse von **4b** erfolgt dagegen erst nach einigen Tagen.



4b und **8** erhält man auch, wenn man α -Acyl-lactone entweder mit Anilinhydrochlorid oder mit Anilin und Salzsäure²⁰⁾ bei 140° umsetzt.

Die Hydrierung der Tetrahydropyridine zeigt die typische pH-Abhängigkeit²¹⁾. In 5*n* HCl/PtO₂ erhält man die Piperidine **10a, b**, während mit Natrium in Äthanol die 6-Anilino-2-hydroxy-paraffine **12a, b** entstehen.



Die Struktur von **10a** wurde durch eine unabhängige Synthese¹⁸⁾ sichergestellt.

Basenkatalysierte Umlagerungen

Das Enamin **2z** lagert mit katalytischen Mengen Natriumäthylat²²⁾ in Äthanol zum 2-Anilino-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyran (**13**) um.



¹⁸⁾ A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. **289**, 234 (1896).

¹⁹⁾ N. J. Leonhard und F. P. Hauck jr., J. Amer. chem. Soc. **79**, 5279 (1957).

²⁰⁾ S. Hünig und G. Köbrich, Liebigs Ann. Chem. **617**, 181 (1958).

²¹⁾ C. Schöpf, R. Klug und R. Rausch, Liebigs Ann. Chem. **616**, 151 (1958).

²²⁾ F. Korte und K. Trautner, Chem. Ber. **95**, 281 (1962).

Die Übertragung dieser Reaktion auf Lactone und γ -Thiol-lactone gelingt nicht, da diese Systeme offenbar infolge der erhöhten Ringstabilität und der dadurch bedingten starken Konjugation unter den angegebenen Reaktionsbedingungen basisch nicht mehr geöffnet werden können. Selbst nach einer Reaktionszeit von mehr als 50 Stunden können die Enamine **2a**–**y** fast quantitativ zurückgewonnen werden.

Herrn Dr. H. Wamhoff danken wir für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren in Methanol wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 1, die IR-Spektren mit den Perkin-Elmer Spektrophotometern 21 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit) gemessen, Flüssigkeiten als Film, Festkörper in KBr, CHCl_3 oder CCl_4 . Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

α -Aminomethylen-lactone und -thiol-lactone (2a–z), Allgemeine Vorschriften

A) *Umsetzung von 1a–i mit stark basischen Aminen*: Zu einer Lösung von 100 mMol α -Acyl-lacton bzw. -thiol-lacton (**1a**–**i**) in 100 ccm CHCl_3 oder Äther läßt man 110 mMol des Amins so tropfen, daß die Temp. nicht über 25° ansteigt. Nach Beendigung der Reaktion läßt man noch 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen, trocknet mit MgSO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird, wie bei den einzelnen Verbindungen angegeben, aufgearbeitet.

B) *Umsetzung von 1a–i mit aromatischen Aminen*: Zu einer Lösung von 100 mMol **1a**–**i** in 100 ccm CHCl_3 gibt man 110 mMol Amin und 3–5 Tropfen konz. Salzsäure, kocht 6–10 Stdn. unter Rückfluß und trocknet nach dem Erkalten mit MgSO_4 . Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird wie im einzelnen angegeben aufgearbeitet.

C) 100 mMol Natriumsalz des α -Acyl-lactons (**1a**–**d**) werden mit 110 mMol Aminhydrochlorid in 100 ccm absol. Äthanol 48 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, vom ausgefallenen NaCl befreit und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird wie angegeben aufgearbeitet.

D) 100 mMol **1e**–**i** und 110 mMol Amin in 200 ccm Benzol werden mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure bis zur Beendigung der Wasserabscheidung erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht.

α -[α -Anilino-äthyliden]- γ -butyrolacton (2a): 25.6 g (200 mMol) α -Acetyl- γ -butyrolacton (**1a**) geben mit 20.4 g (220 mMol) Anilin nach Verfahren B) 38 g (95%) rohes **2a**. Nach mehrmaligem Umfällen aus Methanol/Wasser und Umkristallisieren aus Äther 30 g (74%) farbl. Nadeln vom Schmp. 90 – 91° .

UV: λ_{max} (log ϵ) 316 $\text{m}\mu$ (4.40).

IR (CHCl_3): ν_{NH} 3278, 3215, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1690, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1624/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 71.03 H 6.53 N 6.85

α -[α -Benzylamino-äthyliden]- γ -butyrolacton (2b): 12.8 g **1a** geben mit 11.7 g Benzylamin nach Verfahren A) 20 g **2b**. Aus Methanol 18.4 g (85%) farbl. Blättchen vom Schmp. 107 – 108° .

UV: λ_{max} (log ϵ) 303, 207 $\text{m}\mu$ (4.38, 4.05).

IR (CHCl_3): ν_{NH} 3305, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1685, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1618/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.75 H 7.05 N 6.68

α -Anilinomethylen- δ -caprolacton (2c): 28.4 g (200 mMol) *α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton (1b)* geben mit 20.0 g (220 mMol) *Anilin* nach Verfahren B) 38.4 g kristallisiertes **2c**. Aus Methanol 38.0 g (87%) farbl. Blättchen vom Schmp. 195–196°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 320, 207 m μ (4.61, 4.10).

IR (KBr): ν_{NH} 3255, 3170, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1675, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1621/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.98 H 6.89 N 6.67

α -o-Toluidinomethylen- δ -caprolacton (2d): 14.2 g **1b** geben mit 11.7 g *o-Toluidin* nach Verfahren B) 14.5 g kristallisiertes **2d**. Aus CHCl_3 /Äther (3:1) 14.3 g (62%) farbl. Blättchen vom Schmp. 142–143°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 316, 207 m μ (4.46, 4.07).

IR (CHCl_3): ν_{NH} 3440, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1687, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1618/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.85 H 7.23 N 6.02

α -m-Toluidinomethylen- δ -caprolacton (2e): 14.2 g **1b** geben mit 11.7 g *m-Toluidin* in 150 ccm Methanol nach Verfahren B) in 6 Stdn. 20.8 g (90%) kristallisiertes **2e**. Aus viel Methanol farbl. Kristalle vom Schmp. 185–186°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 324, 225, 207 m μ (4.54, 4.00, 4.13).

IR (KBr): ν_{NH} 3255, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1678, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1610/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.86 H 7.35 N 6.12

α -p-Toluidinomethylen- δ -caprolacton (2f): Man erhält aus 14.2 g **1b** und 11.7 g *p-Toluidin* nach Verfahren B) 20.1 g Rohprodukt. Aus Methanol 19.8 g (87%) farbl. Blättchen vom Schmp. 199–201°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 327, 224, 205 m μ (4.54, 3.98, 4.10).

IR (CHCl_3): ν_{NH} 3420, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1682, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1600/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.65 H 7.37 N 5.91

α -[m-Nitro-anilinomethylen]- δ -caprolacton (2g): 14.2 g **1b** geben mit 15.0 g *m-Nitro-anilin* in 200 ccm CHCl_3 nach Verfahren B) 23.3 g (89%) **2g**. Aus viel Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 206–208°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 315, 205 m μ (4.61, 4.22).

IR (KBr): ν_{NH} 3290, 3263, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1665/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262.3) Ber. C 59.53 H 5.38 N 10.68 Gef. C 59.78 H 5.31 N 10.77

α -[p-Nitro-anilinomethylen]- δ -caprolacton (2h): 10.5 g (74 mMol) **1b** geben mit 11.0 g *p-Nitro-anilin* nach Verfahren B) in 12 Stdn. 17.8 g (92%) kristallisiertes Rohprodukt. Aus CHCl_3 /Äther (3:1) gelbe Blättchen vom Schmp. 249–250°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 378, 283, 207 m μ (4.59, 3.99, 4.15).

IR (KBr): ν_{NH} 3290, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1690/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262.3) Ber. C 59.53 H 5.38 N 10.68 Gef. C 59.75 H 5.52 N 10.55

α -Aminomethylen- δ -caprolacton (2i)

a) Eine Mischung von 42.5 g (300 mMol) **1b** in 100 ccm Methanol und 125 ccm einer 22-proz. wäbr. Ammoniak-Lösung wird 2 Stdn. auf 45° erwärmt, das Lösungsmittel dann

i. Vak. abgezogen und der hochviskose Rückstand i. Hochvak. destilliert. Neben 4.5 g Vorlauf erhält man 22.5 g (54%) **2i** als farbl. Öl vom Sdp._{0.03} 110°, das in der Vorlage kristallisiert.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 283 m μ (4.25).

IR (CHCl₃): $\nu_{\text{NH}_2/\text{NH}}$ 3505, 3422, 3330, $\nu_{\text{C=O(Lacton)}}$ 1662, $\nu_{\text{C=C}}$ 1612/cm.

C₇H₁₁NO₂ (141.2) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.51 H 7.81 N 10.11

b) Führt man die Reaktion in CHCl₃ nach Verfahren A) durch, so erhält man nach dem Aufarbeiten 11.1 g (79%) **2i** als farbl. Öl vom Sdp._{0.1} 112–116°.

α -Benzylaminomethylen- δ -caprolacton (2k); 14.2 g **1b** geben mit 11.7 g *Benzylamin* nach Verfahren A) 21.5 g (94%) kristallisiertes **2k**. Aus CHCl₃/Äther (1:1) farbl. Blättchen vom Schmp. 137–138°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 294, 207 m μ (4.53, 3.93).

IR (CHCl₃): ν_{NH} 3415, $\nu_{\text{C=O(Lacton)}}$ 1679, $\nu_{\text{C=C(aliph., arom.)}}$ 1595/cm.

C₁₄H₁₇NO₂ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.74 H 7.54 N 6.20

α -Morpholinomethylen- δ -caprolacton (2l); 14.2 g **1b** geben mit 9.5 g *Morpholin* nach Verfahren A) 18.4 g (87%) **2l** als hochviskoses, gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 155–157°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 301 m μ (4.42).

IR (CHCl₃): $\nu_{\text{C=O(Lacton)}}$ 1668, $\nu_{\text{C=C(aliph.)}}$ 1562/cm.

C₁₁H₁₇NO₃ (211.2) Ber. C 62.54 H 8.11 N 6.63

Gef. C 62.41 H 7.98 N 6.57 Mol.-Gew. 211 (massenspektroskop.)

α -Äthoxycarbonylmethylaminomethylen- δ -caprolacton (2m); 28.4 g (200 mMol) **1b** (als Natriumsalz) geben mit 30.0 g (220 mMol) *Glycinäthylester-hydrochlorid* nach Verfahren C) 26.3 g (58%) **2m**. Man löst in der eben notwendigen Menge heißem CHCl₃ und gibt bis zur Trübung Äther zu. Farbl. Blättchen vom Schmp. 102–103°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 287 m μ (4.43).

IR (CHCl₃): ν_{NH} 3415, $\nu_{\text{C=O(Ester)}}$ 1742, $\nu_{\text{C=O(Lacton)}}$ 1687, $\nu_{\text{C=C}}$ 1605/cm.

C₁₁H₁₇NO₄ (227.3) Ber. C 58.13 H 7.54 N 6.16 Gef. C 58.49 H 7.44 N 6.33

α -[α -Anilino-äthyliden]- δ -caprolacton (2n); 10.0 g (64 mMol) *α -Acetyl- δ -caprolacton (1c)* geben mit 6.0 g (65 mMol) *Anilin* nach Verfahren B) 13 g (88%) **2n**. Aus Methanol/Wasser und CHCl₃/Äther 12.4 g (83%) farbl. Kristalle vom Schmp. 122–123°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 312, 205 m μ (4.42, 4.10).

IR (CHCl₃): $\nu_{\text{C=O(Lacton)}}$ 1625, $\nu_{\text{C=C(aliph.)}}$ 1585/cm. Auffallend ist das Fehlen derNH-Bande und die starke Verschiebung der CO-Bande zu längeren Wellenlängen.

C₁₄H₁₇NO₂ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.09 H 7.44 N 6.17

α -[Anilino-äthoxycarbonyl-methylen]- δ -caprolacton (2p): Man erhält aus 42.8 g *α -Äthoxalyl- δ -caprolacton (1d)* mit 20 g *Anilin* nach Verfahren B) in 3 Stdn. 51.4 g (89%) kristallisiertes Rohprodukt. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Methanol leicht gelbstichige Kristalle vom Schmp. 138–140°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 314, 207 m μ (4.36, 4.08).

IR (CHCl₃): ν_{NH} 3410, $\nu_{\text{C=O(Ester)}}$ 1735, $\nu_{\text{C=O(Lacton)}}$ 1688, $\nu_{\text{C=C}}$ 1578/cm.

C₁₆H₁₉NO₄ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.36 H 6.72 N 4.91

α-Anilinomethylen-*γ*-thiolbutyrolacton (**2q**): 13.0 g *α*-Hydroxymethylen-*γ*-thiolbutyrolacton (**1e**) geben mit 10.2 g *Anilin* nach Verfahren D) 18.0 g (88%) **2q**. Aus Ligroin/Aceton fast farbl. Kristalle vom Schmp. 185–186°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 348, 295, 230 m μ (4.67, 3.78, 4.03).

IR (CHCl₃): ν_{NH} 3415, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1670, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1610/cm.

C₁₁H₁₁NOS (205.3) Ber. C 64.34 H 5.40 N 6.83 S 15.62

Gef. C 64.48 H 5.47 N 6.90 S 16.13

α-Aminomethylen-*γ*-thiolbutyrolacton (**2r**): 3.0 g **1e** werden in 20 ccm flüssiges Ammoniak langsam eingetragen. Nach mehrmaligem Umschütteln löst es sich mit gelber Farbe. Das nach dem Abdampfen des Ammoniaks verbleibende Öl wird in wenig Methanol gelöst und im Kühlschrank zur Kristallisation aufbewahrt. Man erhält 150 mg farbl. Kristalle vom Schmp. 97–99°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 309, 248, 206 m μ (4.45, 3.56, 3.36).

IR (KBr): $\nu_{\text{NH}_2/\text{NH}}$ 3410, 3330, 3210, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1640, $\nu_{\text{C=C}}$ 1530/cm.

C₅H₇NOS (129.2) Ber. C 46.49 H 5.46 N 10.84 S 24.82

Gef. C 46.51 H 5.39 N 10.18 S 24.85

α-Methylaminomethylen-*γ*-thiolbutyrolacton (**2s**): In die äther. Lösung von **1e** wird *Methylamin* bis zur Sättigung eingeleitet. Dabei fällt ein Öl aus, welches bald erstarrt. Aus Ligroin/Aceton erhält man **2s** als gelbl. Kristalle vom Schmp. 93°. Ausb. <5%.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 320, 245 m μ (4.60, 3.58).

IR (KBr): ν_{NH} 3265, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1660, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1530/cm.

C₆H₉NOS (143.2) Ber. C 50.33 H 6.33 N 9.78 S 22.39

Gef. C 50.35 H 6.22 N 9.69 S 22.00

α-Benzylaminomethylen-*γ*-thiolbutyrolacton (**2t**): 13.0 g **1e** geben mit 10.7 g *Benzylamin* nach Verfahren A) 17.1 g (78%) **2t**. Aus Ligroin farbl. Pulver vom Schmp. 92–93°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 322, 248 m μ (4.57, 3.53).

IR (KBr): ν_{NH} 3250, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1650, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1540/cm.

C₁₂H₁₃NOS (219.3) Ber. C 65.72 H 5.98 N 6.39 S 14.62

Gef. C 65.42 H 5.95 N 6.34 S 15.23

α-[*α*-Anilino-äthyliden]-*γ*-thiolbutyrolacton (**2u**): 14.4 g rohes *α*-Acetyl-*γ*-thiolbutyrolacton (**1f**) geben nach Verfahren B) mit 10.2 g *Anilin* 12.0 g (55%) **2u**. Aus Methanol gelbl. Kristalle vom Schmp. 116–117°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 349, 232 m μ (4.55, 4.17).

IR (CCl₄): ν_{NH} unscharf, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1615, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph., arom.) 1590, 1570, 1495/cm.

C₁₂H₁₃NOS (219.3) Ber. C 65.72 H 5.98 N 6.39 S 14.62

Gef. C 65.80 H 6.04 N 6.42 S 14.02

α-[*α*-Benzylamino-äthyliden]-*γ*-thiolbutyrolacton (**2v**): Aus 14.4 g rohem **1f** erhält man mit 10.7 g *Benzylamin* nach Verfahren A) 13.3 g (57%) **2v**. Aus Methanol und dann Ligroin farbl. Kristalle vom Schmp. 96–97°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 339, 235 m μ (4.45, 3.35).

IR (CCl₄): ν_{NH} 3270, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1615, $\nu_{\text{C=C}}$ 1580/cm.

C₁₃H₁₅NOS (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 S 13.74

Gef. C 66.93 H 6.48 N 6.11 S 14.40

α -[α -Anilino-propyliden]- γ -thiolbutyrolacton (**2w**): 15.8 g α -Propionyl- γ -thiolbutyrolacton (**1g**) geben mit 10.2 g Anilin nach Verfahren B) 10.6 g (45%) **2w**. Aus Methanol gelbliche Kristalle vom Schmp. 92°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 345, 234 m μ (4.49, 3.81).

IR (CCl₄): ν_{NH} unscharf, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1615/cm.

C₁₃H₁₅NOS (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 S 13.74
Gef. C 66.58 H 6.37 N 5.99 S 13.05

α -[Anilino-äthoxycarbonyl-methylen]- γ -thiolbutyrolacton (**2y**): Aus 20.2 g α -Äthoxalyl- γ -thiolbutyrolacton (**1h**) erhält man mit 10.2 g Anilin nach Verfahren B) 21.6 g (78%) **2y**. Aus wenig Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 133–134°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 348, 240 m μ (4.43, 4.31).

IR (KBr): ν_{NH} 3290, $\nu_{\text{C=O}}$ (Ester) 1720, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1640, $\nu_{\text{C=C}}$ 1560/cm.

C₁₄H₁₅NO₃S (277.4) Ber. C 60.62 H 5.45 N 5.05 S 11.56
Gef. C 60.40 H 5.43 N 5.05 S 11.62

α -[α -Anilino-äthyliden]- δ -thiolvalerolacton (**2z**): Nach Verfahren D) erhält man aus 31.6 g (200 mMol) α -Acetyl- δ -thiolvalerolacton (**1i**) und 20.4 g Anilin 34.0 g (73%) **2z**. Aus Ligroin farbl. Kristalle vom Schmp. 97°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 347, 234 m μ (4.49, 3.86).

IR (CCl₄): ν_{NH} unscharf, $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1560/cm.

C₁₃H₁₅NOS (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 S 13.74
Gef. C 66.77 H 6.48 N 6.09 S 12.99

Bis-[2-oxo-6-methyl-tetrahydropyranlyliden-(3)-methyl]-amin (**3a**): 14.1 g (100 mMol) **2i** werden in 100 ccm über Acetanhydrid destilliertem Eisessig gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisieren mit einer gesätt. Na₂CO₃-Lösung fällt das Rohprodukt **3a** kristallisiert an. Ausb. 12.5 g (98%). Aus Methanol farbl. Nadeln vom Schmp. 215–217°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 345 m μ (4.59).

IR (KBr): ν_{NH} 3215, 3175, $\nu_{\text{C=O}}$ (Lacton) 1655, $\nu_{\text{C=C}}$ (aliph.) 1590/cm.

C₁₄H₁₉NO₄ (256.3) Ber. C 63.38 H 7.22 N 5.28 Gef. C 63.17 H 7.23 N 5.39

Bis-[2-oxo-tetrahydrothienyliden-(3)-methyl]-amin (**3b**): Das aus 3.0 g **1e** und 20 ccm flüss. Ammoniak erhaltene Rohöl **2r** wird i. Vak. auf 200° erhitzt (2 Stdn.). Dann wird das gelbe Reaktionsprodukt aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 198–200°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 370, 279 m μ (4.77, 3.80).

IR (KBr): ν_{NH} 3250 (unscharf), $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiol-lacton) 1670, 1650, $\nu_{\text{C=C}}$ 1590/cm.

C₁₀H₁₁NO₂S₂ (241.3) Ber. C 49.78 H 4.60 N 5.81 S 26.58
Gef. C 49.48 H 4.72 N 6.03 S 26.89

1-Phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridine (Allgemeine Vorschriften)

A) In einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Kolben werden 500 mMol α -Aminomethylen-lacton **2** auf 140° erhitzt. Man läßt dann innerhalb von 5 Min. 50 ccm konz. Salzsäure zufließen, worauf sofort Decarboxylierung einsetzt. Man erhitzt bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung und arbeitet den Rückstand wie angegeben auf.

B) 500 mMol α -Acyl-lacton **1** und 500 mMol wasserfreies Anilinhydrochlorid werden innig miteinander vermischt und in einem Rundkolben auf 140° erhitzt. Nach Einsetzen der Decarboxylierung erwärmt man noch weitere 2 Stdn., läßt abkühlen und arbeitet wie angegeben auf.

C) 500 mMol α -Acyl-lacton **1** werden mit 500 mMol Anilin und 50 ccm konz. Salzsäure auf 110° erhitzt. Nach Einsetzen der Decarboxylierung wird die Badtemp. langsam auf 140 bis 150° gesteigert. Man läßt nach Beendigung der CO₂-Entwicklung abkühlen und arbeitet wie angegeben auf.

2.6-Dimethyl-1-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridin (**4b**): 78.0 g **1c** geben mit 65.0 g Anilinhydrochlorid nach Verfahren B) in 2 Stdn. ein dunkelrot-braunes, harziges Reaktionsprodukt. Man nimmt in einem Gemisch von 150 ccm 1 *n* HCl und 150 ccm Äther auf und rührt, bis sich alles gelöst hat. Die Phasen werden getrennt und getrennt aufgearbeitet.

a) Die wäbr. Phase wird unter Eiskühlung mit 200 ccm Äther versetzt und mit KOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt. Man trennt die Ätherschicht ab und extrahiert die wäbr. Lösung noch 4mal mit je 50 ccm Äther. Die vereinigten Extrakte werden mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält neben einem Vorlauf von 12 g Anilin 29.0 g (31%) **4b** als farbl. Öl vom Sdp.₁₂ 114–116°, das sich auch in geschlossenen Gefäßen sehr rasch braun färbt.

UV: λ_{\max} 276, 254, 208 μ .

IR (Film): $\nu_{C=C}$ 1650/cm. Film nach 4 Wochen: ν_{NH} 3390, $\nu_{C=O}$ 1712/cm.

C₁₃H₁₇N (187.3) Ber. C 83.37 H 9.15 N 7.48

Gef. C 83.41 H 9.19 N 7.81 Mol.-Gew. 201 (kryoskop. in Benzol)

Pikrat: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 106–107°.

C₁₉H₂₀N₄O₇ (416.4) Ber. C 54.80 H 4.84 N 13.46 Gef. C 54.36 H 4.90 N 13.46

b) Die eingangs erhaltene äther. Phase wird mit MgSO₄ getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand liefert bei der Vakuumdestillation 23.0 g (31%) einer fruchtartig riechenden Flüssigkeit vom Sdp.₉ 100–120°, die jedoch gaschromatographisch nicht einheitlich ist. Man löst deshalb in 50 ccm konz. Salzsäure, erwärmt 2 Stdn. auf 50° und bringt mit Na₂CO₃ auf pH 4–5. Dann wird mit Äther extrahiert, getrocknet und erneut i. Vak. destilliert. Man erhält beim Sdp.₉ 88–89° 18.1 g (24%) 6-Chlor-heptanon-(2)¹³⁾ als angenehm riechende Flüssigkeit.

IR (Film): $\nu_{C=O}$ 1717/cm.

C₇H₁₃ClO (148.8) Ber. C 56.56 H 8.81 Gef. C 56.62 H 8.82

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Methanol gelborangefarbene Kristalle, Schmp. 88–89° (Lit.¹³⁾: 89°).

2-Methyl-1-phenyl-1.4.5.6-tetrahydro-pyridin (**8**) bzw. **9b**: Das aus 42.6 g (300 mMol) **1b** und 39.0 g (300 mMol) Anilinhydrochlorid nach Verfahren B) gewonnene dunkel gefärbte Rohprodukt wird in 100 ccm 1 *n* HCl aufgenommen und 4mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Dabei bleibt die äther. Phase farblos. Ein Chlorketon konnte darin nicht nachgewiesen werden.

Die wäbr. Phase wird mit KOH alkalisiert und wie bei **4b** aufgearbeitet. Man erhält 50.0 g Rohprodukt. Die Destillation i. Vak. liefert neben 9.6 g Anilin 16.8 g (32%) **8** als farbl. Öl vom Sdp.₁₂ 122–126°, welches sich sofort braun färbt.

UV: λ_{\max} 275, 245, 210 μ .

IR (Film): ν_{NH} 3400, $\nu_{C=O}$ 1715, $\nu_{C=C}$ 1655/cm.

C₁₂H₁₅N (173.3) Ber. N 8.11 Gef. N 8.43

Da **8** sehr zersetzlich ist, wurde es sofort weiterverarbeitet.

2-Methyl-1-phenyl-piperidin (**10a**): Das aus 108.5 g **2c** und 50 ccm konz. Salzsäure nach Verfahren A) gewonnene Rohprodukt wird in 150 ccm *n* HCl aufgenommen und die Lösung 4mal mit je 75 ccm Äther extrahiert. Die wäbr. Phase wird dann sofort mit 300 mg PtO₂ in

einer H_2 -Atmosphäre bei Raumtemp. unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge H_2 (11 l) wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit KOH deutlich alkalisch gemacht und 4 mal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält 28.0 g (32%) **10a** als farbl., aminartig riechendes Öl vom Sdp.₁₂ 126–127° (Lit.¹⁸): Sdp.₇₁₀ 256–257°. Der Rückstand verharzt vollständig. **10a** stimmt mit einer nach l. c.¹⁸) erhaltenen Probe in allen Eigenschaften überein.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 253, 209 m μ (3.95, 4.04).

IR (Film): $\nu_{C=C}$ (arom.) 1603, 1505/cm.

$C_{12}H_{17}N$ (175.3) Ber. C 82.23 H 9.78 N 7.99 Gef. C 81.93 H 9.70 N 7.92

Pikrat: Aus wenig Äthanol Schmp. 166–167° (Lit.¹⁸): 167–168°).

2,6-Dimethyl-1-phenyl-piperidin (10b): 18.7 g (100 mMol) **4b** werden in 100 ccm 5 n HCl gelöst und mit 300 mg PtO₂ bis zur Aufnahme der ber. Menge H_2 (2.2 l) hydriert. Nach Aufarbeiten, wie unter **10a** beschrieben, liefert die Destillation i. Vak. 18.0 g (95%) **10b** als farbl. Öl vom Sdp.₁₂ 115–116°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 255, 210 m μ (3.12, 3.90).

IR (Film): $\nu_{C=C}$ (arom.) 1603, 1498/cm.

$C_{13}H_{19}N$ (189.3) Ber. C 82.48 H 10.12 N 7.40 Gef. C 82.14 H 9.89 N 7.47

Pikrat: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 163–164°.

$C_{19}H_{22}N_4O_7$ (418.4) Ber. C 54.54 H 5.30 N 13.39 Gef. C 54.57 H 5.43 N 13.41

2-Methyl-1-cyclohexyl-piperidin (11a): 17.5 g (100 mMol) **10a** werden in 150 ccm 4 n HCl mit 200 mg PtO₂ 4 Tage in einer H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **10a**. Man erhält 17.0 g (94%) **11a** als farbl. Öl vom Sdp.₈ 104°.

$C_{12}H_{23}N$ (181.3) Ber. C 79.49 H 12.79 N 7.73 Gef. C 79.31 H 12.64 N 7.91

Pikrat: Gelbe Kristalle aus Äthanol und Äther, Schmp. 144–145°.

1-Anilino-5-hydroxy-hexan (12a): Das aus 14.2 g (100 mMol) **1b**, 10.7 g Anilin und 10 ccm konz. Salzsäure nach Verfahren C) erhaltene Rohprodukt wird in 100 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit KOH deutlich alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene dunkle Öl wird abgetrennt und die wäbr. Phase 4 mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden getrocknet, vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und der verbleibende Rückstand in 150 ccm absol. Äthanol aufgenommen. Man erhitzt zum Rückfluß und versetzt unter Rühren portionsweise mit 12.5 g Natrium. Nach Beendigung der Reaktion wird der Alkohol i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Wasser zersetzt. Man äthert erschöpfend aus, trocknet mit MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel. Das verbleibende Öl liefert bei der Destillation i. Vak. neben einem geringen Vorlauf von Anilin 6.6 g (34%) **12a** als gelbliches Öl, das nach einigen Tagen kristallisiert. Aus Petroläther farbl. Kristalle vom Schmp. 42–43° (Lit.¹⁸): 44°).

UV: λ_{\max} (log ϵ) 246, 207 m μ (4.15, 4.17).

IR (Film): ν_{OH} 3550, ν_{NH} 3400–3350 (sehr breit), $\nu_{C=C}$ (arom.) 1600, 1500/cm.

OH-Gruppenbestimmung*): Die in CCl₄ bei 3621/cm liegende OH-Bande deutet auf eine axiale, sekundäre OH-Gruppe hin.

$C_{12}H_{19}NO$ (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25 Gef. C 74.86 H 9.77 N 7.30

*) Herrn Dr. G. Snatzke, Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, sind wir für die Diskussionen des IR-Spektrums sehr zu Dank verpflichtet.

2-Anilino-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-tetrahydrothiopyran (**13**): 11.7 g (50 mMol) **2z** werden in eine Lösung von 0.12 g Natrium in 50 ccm absol. Äthanol eingerührt. Die Mischung wird 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das Äthanol nach Zugabe von 2 Tropfen Eisessig im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wird mit wenig n-Hexan versetzt und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Man erhält 9.6 g (69%) **13** als farbl. Kristalle. Aus n-Hexan Schmp. 54° .

UV: λ_{max} ($\log \epsilon$) 287, 249 $\text{m}\mu$. (3.13, 4.01).

IR (CHCl_3): ν_{NH} 3365, $\nu_{\text{C=O}}$ (Ester) 1710, $\nu_{\text{C=C}}$ (arom.) 1600, 1490/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (279.4) Ber. C 64.48 H 7.57 N 5.02 S 11.48
Gef. C 64.75 H 7.62 N 5.10 S 11.33

Basenkatalysierte²²⁾ Umlagerungsversuche mit Enaminlactonen

a) Eine Lösung von 2.3 g (100 mg-Atom) Natrium in 150 ccm absol. Äthanol wird mit 100 mMol Enaminlacton **2a-p** versetzt. Man kocht 8 Stdn. unter Rückfluß und neutralisiert nach dem Erkalten mit 1 n HCl. Beim Stehenlassen über Nacht kristallisieren **2a-p** in fast quantitativer Ausb. aus. Die IR-Spektren stimmen mit denen der eingesetzten Verbindungen überein.

b) 0.23 g (10 mg-Atom) Na werden in 150 ccm absol. Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 100 mMol **2a-y** und kocht 20–50 Stdn. unter Rückfluß. Man arbeitet wie unter **13** beschrieben auf. Beim Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert das Ausgangsprodukt in einer Ausb. von 80–85% aus.

[463/66]