

Siegfried Hünig, Wolfgang Gräßmann¹⁾, Valentin Meuer²⁾
und Eberhard Lücke³⁾

Synthesen mit Enaminen, XIII⁴⁾

Acylierung von 1-Morpholino-cyclohexen-(1) mit Lactim-sulfonaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

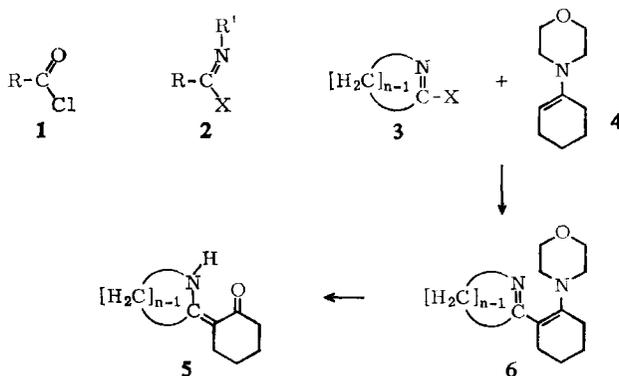
(Eingegangen am 9. Februar 1967)

Durch Beckmann-Umlagerung der Cyclanonoxim-sulfonate **7** werden Lactim-sulfonate **8** erzeugt, die das Enamin **4** zu den Lactim-enaminen **6** acylieren. Die stabilisierende Wirkung von Pyridin auf **8** (n nur ≤ 7) beruht auf der Bildung von **9**, das sich gegen Nucleophile ambident verhält. Die besonders langwellige Absorption der Lactim-enamin-Kationen **19**, sowie das Auftreten isomerer Strukturen **6** werden diskutiert.

A. Problemstellung

Die glatte Acylierung von 1-Morpholino-cyclohexen-(1) (**4**) durch Carbonsäurechloride **1** bildet die Grundlage für eine bequeme Kettenverlängerung von Carbonsäuren um 6 C-Atome mit hohen Ausbeuten⁵⁾.

Imidsäurederivate **2** sollten Enamine ebenfalls acylieren, sofern X stark nucleofug ist. Ein präparativer Vorteil wäre mit dieser Variante nicht zu erzielen, da der Imidrest bei den folgenden Reaktionsschritten verloren geht. Das Bild ändert sich jedoch entscheidend, wenn statt **2** Lactimderivate **3** eingesetzt werden. In diesem Falle ist als



1) Aus der Dissertat. Univ. Würzburg 1965.

2) Aus der Dissertat. Univ. Würzburg 1962.

3) Unveröffentlichte Versuche 1959.

4) XII. Mittel.: S. Hünig und H. Hoch, Tetrahedron Letters [London] 1966, 5215.

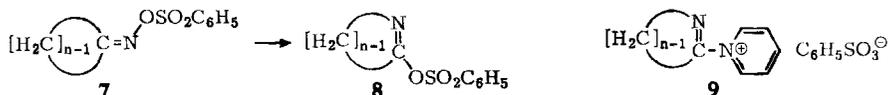
5) S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, Chem. Ber. 90, 2833 (1957); S. Hünig, E. Lücke und E. Benzing, ebenda 91, 129 (1958).

Acylierungsprodukt das „Lactim-enamin“ **6** zu erwarten, dessen vorsichtige Hydrolyse zum „Lactim-ke-ton“ **5** führen sollte. Als Derivat eines 2-Acyl-cyclohexanons dürfte **5** der Säurespaltung zur ω -Amino-oxosäure unterliegen, so daß damit ein Weg zum Aufbau von langkettigen ω -Aminosäuren frei würde. Tatsächlich haben sich alle Reaktionsschritte verwirklichen lassen⁶⁾.

Die vorliegende Abhandlung beschränkt sich auf das Studium geeigneter Lactim-derivate, deren Umsetzung mit **4** zu **6** und auf die Frage nach tautomeren Formen des Lactim-enamins **6**. Die Synthese von ω -Aminosäuren bleibt der folgenden Mitteilung vorbehalten⁷⁾.

B. Auswahl geeigneter Lactimderivate (3)

Obwohl Caprolactim-*O*-methyläther (**3**, $n = 6$, $X = \text{OCH}_3$) sich mit reaktiven Methylenverbindungen kondensiert⁸⁾, versagt das Enamin **4** selbst bei 180° die Reaktion. Da Lactim-chloride vom Typ **3** kaum bekannt sind⁹⁾, haben wir uns ausschließlich mit den von *Oxley* und *Short*¹⁰⁾ beschriebenen, äußerst reaktiven Imido-sulfonaten befaßt, unter Ausnutzung der Erfahrungen von *Huisgen* und *Witte*¹¹⁾. Nach diesen Autoren werden Cyclanon-oxime mit mindestens 6 C-Atomen in Gegenwart von überschüssigem Pyridin mit Benzolsulfochlorid verestert. Die stark thermolabilen Oxim-sulfonate^{10,12)} **7** lagern sich bei Raumtemperatur zu den Lactim-sulfonaten **8** um, deren Lösungen unmittelbar mit dem Enamin **4** umgesetzt werden.



Da die Acylierung des Enamins mehrere Tage in Anspruch nimmt (s. u.), die Lösung von **8** jedoch stark zum Selbstzerfall neigt^{10,13)} und die Ausbeute an **8** bei der Beckmann-Umlagerung von **7** zunächst nicht bekannt ist, suchten wir nach einem Abfangreagens, das den Gehalt der Lösung an reaktivem Lactimsäurederivat zu bestimmen erlaubt. Gleichzeitig sollte die bekannte stabilisierende Wirkung von Pyridin auf Imido-sulfonate¹⁰⁾ aufgeklärt werden. Nach *Huisgen* und *Witte*¹¹⁾ sind Pyridinium-

6) Kurzzmittel.: S. Hünig, E. Lücke, V. Meuer und W. Gräßmann, *Angew. Chem.* **75**, 295 (1963).

7) XIV. Mittel.: S. Hünig, W. Gräßmann, V. Meuer, E. Lücke und W. Brenninger, *Chem. Ber.* **100**, 3039 (1967), nachstehend.

8) S. Petersen, *Chem. Ber.* **90**, 909 (1957).

9) Dem von J. Tafel und O. Wassmuth, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **40**, 2841 (1907), beschriebenen 2-Chlor- Δ^1 -pyrrolin dürfte eine andere Struktur zukommen. Sie beschreiben das aus wäßrigem Aceton erhaltene Produkt als wasserhaltige Blättchen. Dagegen erhält man aus Pyrrolidon und Phosgen bei wasserfreier Aufarbeitung ein Öl vom Sdp.₁₀ $123-125^\circ$ der geforderten Zusammensetzung, das heftig mit Wasser zu einer stark sauren Lösung reagiert.

10) F. Oxley und W. F. Short, *J. chem. Soc. [London]* **1948**, 1514.

11) R. Huisgen und E. Witte, *Chem. Ber.* **91**, 972 (1958).

12) W. Z. Heldt, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5880 (1958).

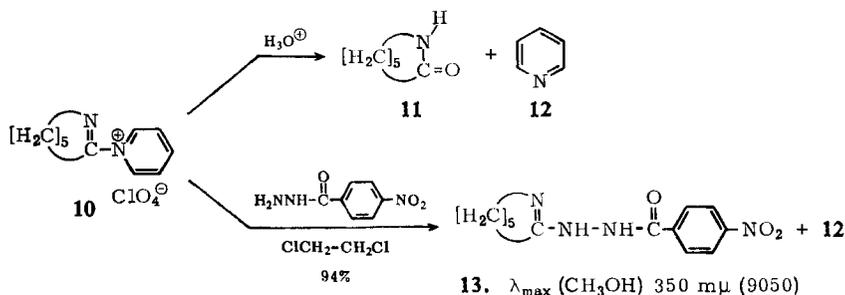
13) Der Zerfall erfolgt nicht nur in der in l. c.¹⁰⁾ genannten Weise zu *N*-Acyl-amidinen und Benzolsulfonsäure-anhydriden, wie eigene Untersuchungen zeigen.

salze zu vermuten, denen im vorliegenden Falle die Struktur **9** zukommen müßte. Ausgehend von Cyclohexanon-oxim gelang es tatsächlich, das Lactim-pyridinium-Ion **10** als Perchlorat abzufangen, dessen Reaktionen eindeutig für die postulierte Konstitution sprechen.

C. Reaktionen des Caprolactim-pyridinium-perchlorats (**10**)

10 ist, wie erwartet, eine recht empfindliche Verbindung. Selbst beim Aufbewahren der Kristalle über Diphosphorpentoxid im Vakuum gehen nach etwa einer Woche die charakteristischen Reaktionen verloren, zusammen mit der Löslichkeit in Äthylenchlorid. Dem Angriff von Nucleophilen bieten sich, wie allgemein bei Acylpyridiniumsalzen¹⁴⁾, zwei Stellen dar: Das Lactim-C-Atom (Ort B) und das C-Atom 2 des Pyridiniumrings (Ort A). Beide Reaktionsweisen sind verwirklicht.

Verd. Salzsäure, aber auch Wasser, spalten rasch in Caprolactam (**11**) (IR-Spektrum, Schmp.) und Pyridin (Geruch) (**12**).



p-Nitro-benzoylhydrazin verdrängt den Pyridinrest und bildet 2-[2-(*p*-Nitro-benzoyl)hydrazino]-1-aza-cyclohepten (**13**), das schon aus dem Caprolactim-äther bereit worden war⁸⁾. Auf Grund der raschen, fast quantitativen Umsetzung und des günstigen Absorptionsmaximums von **13** eignet sich *p*-Nitro-benzoylhydrazin als Abfangreagens für die aus den Oximsulfonaten entstehenden aktiven Beckmann-Umlagerungsprodukte, zumal das Absorptionsmaximum bei 350 m μ weitgehend von der Größe des Lactimrings unabhängig ist.

p-Anisidin färbt die Äthylenchloridlösung von **10** sofort intensiv rot. Die Farbe kommt dem bereits bekannten¹⁵⁾ und vermessenen¹⁶⁾ Pentamethincyanin **14** zu. Ein Ansatz mit nicht isoliertem Lactimsalz **10** zeigt, daß das Amin den Pyridiniumring nur zu 15% gesprengt hat, während sich 75% des farblosen Amidins aus **15** destillativ isolieren lassen.

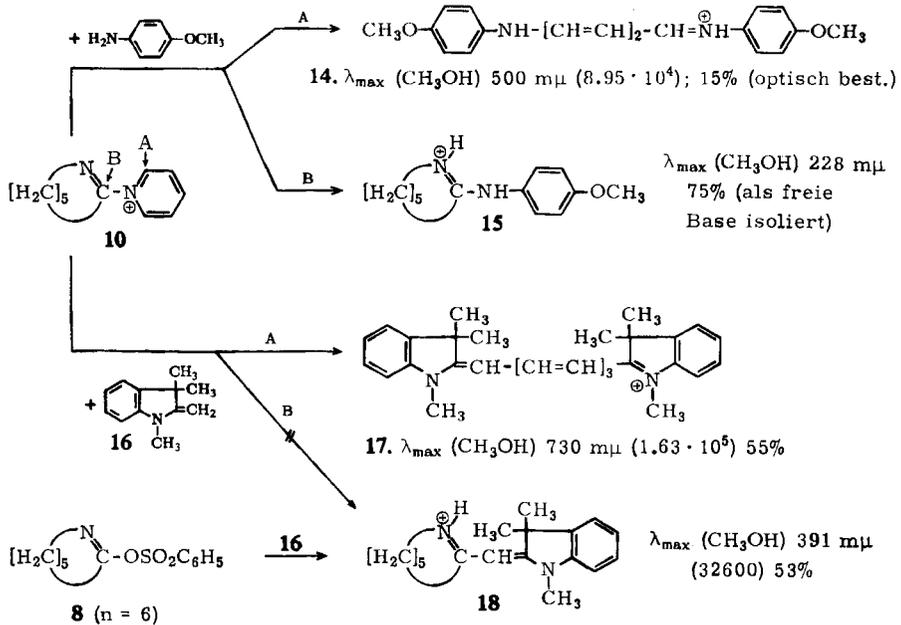
Setzt man als Nucleophil die sog. *Fischer-Base*, das Enamin **16**, ein, so verschiebt sich der Angriff völlig auf den Pyridiniumring: Unter Ringöffnung bilden sich 45 bis 55% des intensiv blauen Heptamethincyanins **17**¹⁷⁾; der Lactimrest wird nicht auf die Fischer-Base übertragen, wie die Abwesenheit der Bande des einfachen Cyanins **18** bei

¹⁴⁾ Vgl. F. Kröhnke, *Angew. Chem.* **65**, 605 (1953); **75**, 181, 317 (1963).

¹⁵⁾ P. Karrer, G. Schwarzenbach und G. E. Utzinger, *Helv. chim. Acta* **20**, 72 (1937).

¹⁶⁾ A. E. van Dormael, *Bull. Soc. chim. belges* **61**, 614 (1952), *C. A.* **48**, 7005e (1954).

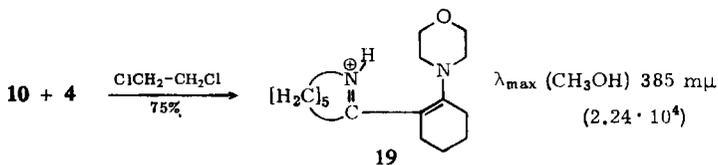
¹⁷⁾ N. Fisher und M. Hamer, *J. chem. Soc. [London]* **1933**, 189.



391 m μ zeigt. Erst wenn Cyclohexanonoxim-benzolsulfonat mit der sperrig gebauten Hilfsbase Äthyl-diisopropylamin¹⁸⁾ anstelle von Pyridin erzeugt und in Gegenwart des Enamins **16** zu **8** (n = 6) umgelagert wird, tritt zu 53% das Cyanin **18** auf.

Durch die Bildung der intensiv roten bzw. blauen Cyanine **14** und **17** werden *p*-Anisidin und besonders **16** zu empfindlichen qualitativen Farbreagentien auf Lactimpyridiniumsalze vom Typ **9**.

1-Morpholino-cyclohexen-(1) (**4**) verhält sich entgegengesetzt wie die Fischer-Base **16**: Der Pyridiniumring des isolierten Lactimsalzes **10** wird nicht geöffnet, sondern verdrängt, wobei zu 75% das vinyloge Amidiniumsalz **19** entsteht. Für die beabsich-



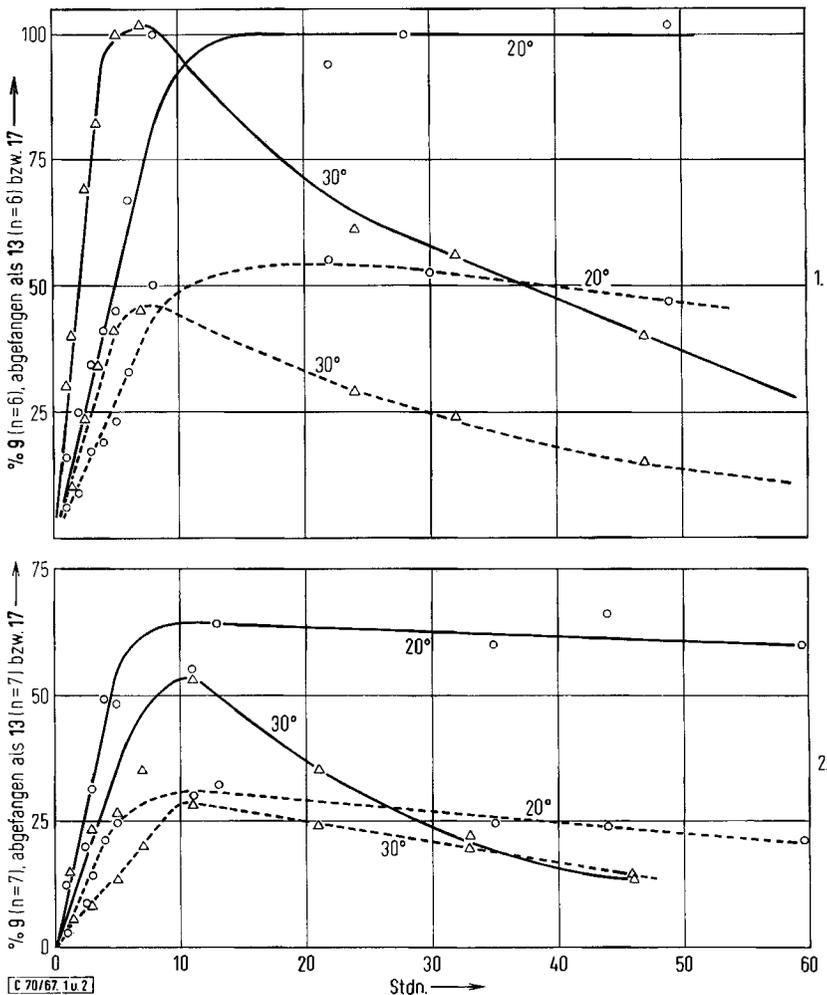
tigten Kondensationen ist es wichtig, daß das reaktive Beckmann-Umlagerungsprodukt auch in der stabilisierten Form des Lactimpyridiniumsalzes **9** das Morpholino-enamin **4** noch in der gewünschten Weise acyliert.

D. Lebensdauer der Lactimderivate **8** und **9**

Unter Bedingungen, die sich für die Umsetzung mit dem Enamin **4** eignen, läßt sich die Stabilität der Lactim-sulfonate messen. Zu diesem Zweck werden *Cyclohexanon-* bzw. *Cycloheptanon-oxim* in Äthylenchlorid bei 0° mit Benzolsulfochlorid in Gegenwart von überschüssigem Pyridin verestert. Nach Thermostatisierung auf 20 bzw. 30°

¹⁸⁾ S. Hünig und M. Kiessel, J. prakt. Chem. [4] 5, 224 (1958).

läuft die Beckmann-Umlagerung ab. In entnommenen Proben fangen *p*-Nitrobenzoylhydrazin bzw. die Fischer-Base **16** das aktive Beckmann-Produkt zu den optisch erfassbaren Derivaten **13** bzw. **17** ab. Dabei resultieren die Konzentrations/Zeit-Abhängigkeiten der Abbild. 1 und 2.

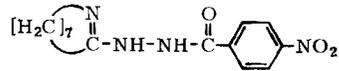
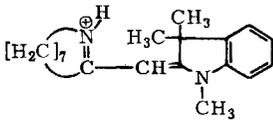


Abbild. 1 u. 2. Zeitabhängigkeit der Konzentration an aktivem Beckmann-Umlagerungsprodukt aus Cyclanonoxim-benzolsulfonat (Abbild. 1: C_6 , Abbild. 2: C_7) in Äthylenchlorid/Pyridin bei 20° (\circ) bzw. 30° (Δ), abgefangen mit *p*-Nitrobenzoylhydrazin als **13** ($n = 6$ bzw. $n = 7$) (—) sowie mit Fischer-Base **16** als **17** (----). Reproduzierbarkeit $\pm 5\%$

Da die Pyridin enthaltende Reaktionslösung auch auf Fischer-Base unter Bildung des blauen Cyanins **17** anspricht, wird zweifellos in beiden Fällen das Lactimpyridinium-Ion **9** ($n = 6$ bzw. 7) vermessen, zumal die Zeit/Ausbeute-Kurven für beide Reagentien parallel verlaufen. Diesem Ion ist es zu verdanken, daß die Lösungen bei 20° über 50 Stdn. stabil bleiben. Umso erstaunlicher ist der Befund, daß sich beide

Lösungen bereits bei 30° derartig rasch zersetzen. Beim C₇-Umlagerungsprodukt macht sich diese Zersetzungsreaktion so stark bemerkbar, daß die Umlagerung bei 30° scheinbar langsamer verläuft als bei 20° (Abbild. 2). Vermutlich wirkt das anwesende Pyridin an diesem Aktivitätsverlust mit. Gesonderte Untersuchungen sollen die Folgeprodukte der Umlagerung von Oximsulfonaten aufklären, die zweifellos nicht nur aus *N*-Acyl-amidinen¹⁹⁾ bestehen können. Daß die Fischer-Base 16 in beiden Fällen nur etwa die Hälfte des aktiven Umlagerungsproduktes unter Sprengung des Pyridiniumringes erfaßt, entspricht den Befunden des vorigen Abschnittes.

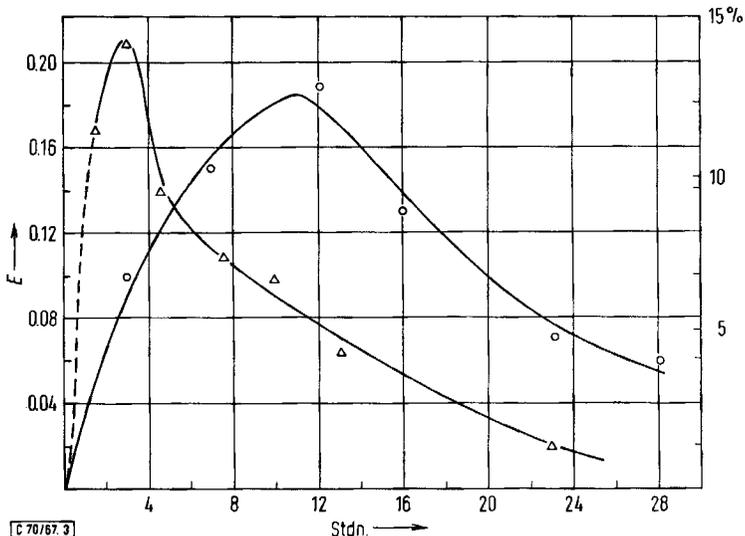
Die beschriebene Bestimmungsmethode versagt völlig bei den Umlagerungsprodukten der Benzolsulfonate aus *Cyclooctanon*-, *Cyclodecanon*- und *Cyclododecanonoxim*. Trotz Gegenwart von Pyridin tritt weder mit *p*-Anisidin eine Rotfärbung noch mit Fischer-Base 16 eine Blaufärbung auf. Da diese Farbreaktionen sehr empfindlich sind, muß man schließen, daß die *Lactim-sulfonate* 8 (*n* = 8, 10, 12) nicht durch Pyridin



20. λ_{\max} (CH₃OH) 385 m μ ($3.05 \cdot 10^4$)

21. λ_{\max} (CH₃OH) 350 m μ ($9.27 \cdot 10^3$)

(als 9) stabilisiert werden. Dieser Schluß wird durch die Bildung von 20 aus 16 und 8 (*n* = 8) in Gegenwart von Pyridin bekräftigt: 18, das niedere Homologe von 20 wird, wie erwähnt, aus Caprolactim-sulfonat nur in Abwesenheit von Pyridin gebildet. Die Absorptionsbande von 20 bei 385 m μ eignet sich zur quantitativen Bestimmung des abgefangenen Lactimesters, wie Abbild. 3 zeigt.



Abbild. 3. Zeitabhängigkeit der Konzentration an aktivem Beckmann-Umlagerungsprodukt aus Cyclooctanonoxim-benzolsulfonat in Äthylenchlorid/Pyridin bei 20° (○) und 30° (△), abgefangen mit Fischer-Base 16 als 20

¹⁹⁾ C. A. Grob, A. P. Fischer, W. Raudenbusch und J. Zergenyi, *Helv. chim. Acta* **47**, 1003 (1964).

Obwohl das Reagens maximal nur $\sim 14\%$ aktives Umlagerungsprodukt erfaßt, ist die stark reduzierte Lebensdauer dieses nicht durch Pyridin stabilisierten Lactim-sulfonates deutlich zu erkennen. Merkwürdigerweise zeigt *p*-Nitro-benzoylhydrazin als Abfangreagens für **8** ($n = 8$) kein aktives Umlagerungsprodukt an. Vermutlich wird das zur Pyridinlösung des Reagenses pipettierte **8** durch die Base rascher zersetzt als das gewünschte Derivat **21** entsteht. Führt man dagegen die Beckmann-Umlagerung von **7** ($n = 8$) in Pyridinlösung in Gegenwart von *p*-Nitro-benzoylhydrazin durch, so sind 25% **21** zu isolieren.

E. Darstellung der Lactim-enamine **6** ($n = 6-13$)

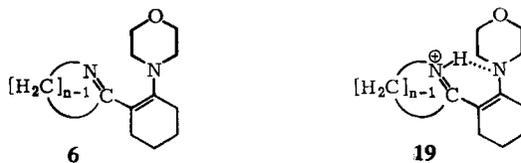
Aus den besprochenen Ergebnissen und Vorversuchen ließen sich allgemeine Bedingungen für die Synthese von **6** ableiten: Bei 0° werden Oxim, Benzolsulfochlorid und Pyridin (Molverhältnis 1 : 1 : 2) in Äthylchlorid zur Reaktion gebracht und die Beckmann-Umlagerung in Gegenwart von 2–3 Mol Enamin **4** bei 20° vorgenommen. Das entstehende Lactim-enamin **6** ist als vinyloges Amidin stärker basisch als das anwesende Pyridin und Enamin, so daß es als Salz **19** vorliegt, wie die orangegelbe Farbe der Lösung und das zugehörige steile Absorptionsmaximum bei 385–397 $m\mu$ zeigen (vgl. Tab. 1). Für das protonierte Lactim-enamin **19** ($n = 6$) wurde am Aufbau dieses Maximums der zeitliche Verlauf der Acylierung überwacht:

Zeit (Std.)	1.0	3.5	10.0	25.1	69.7
% 19 ($n = 6$)	12	29	61	70	72

Aus diesem Ergebnis leitet sich die standardisierte Reaktionszeit von 48 Std. ab, nach der das Lactim-enamin **6** mit Natronlauge freigesetzt und destillativ isoliert wird. Die Ausbeuten bewegen sich lt. Tab. 1 vorwiegend zwischen 50 und 60%. Wie die Aufarbeitung der Ansätze als Lactim-keion **5**⁷⁾ zeigt, erzielt man wegen der großen Lebensdauer der aktiven Beckmannprodukte aus C_6 - und C_7 -Oxim die gleichen Ausbeuten, wenn das Morpholino-enamin **4** erst *nach* der Umlagerung zugesetzt wird. Im Falle des C_8 - und C_{12} -Oxims sinken sie dagegen auf die Hälfte ab.

Setzt man im Falle des C_6 -Oxims zusätzlich zum Pyridin 2 Moläquiv. Triäthylamin ein, jedoch zur Acylierung nur 1 Moläquiv. Enamin **4**, so sinkt die Ausbeute an **5** fast auf Null.

Tab. 1. Präparative Ausbeuten an Lactim-enaminen **6**, sowie optische Daten der zugehörigen Kationen **19** in Methanol/Eisessig 9 : 1

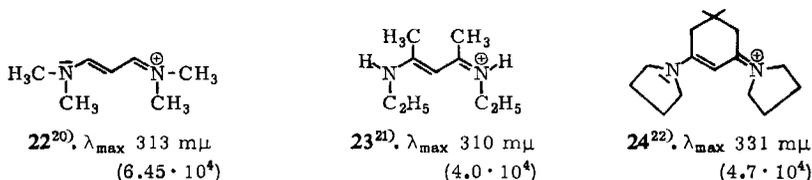


n	% Ausb.	λ_{\max} ($m\mu$)	$\epsilon \cdot 10^{-4}$
6	49	385	2.24
7	70	392	2.10
8	60	393	1.65
9	32	396	1.05
10	52	398	1.04
11	61	397	1.28
12	53	395	1.56
13	53	393	1.15

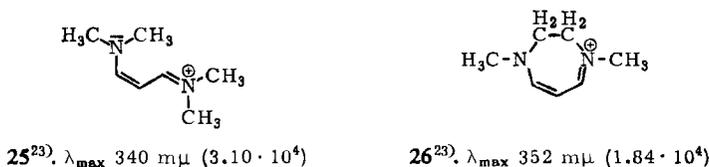
Die Ursache muß in der Bildung eines **9** entsprechenden Lactim-triäthylammonium-Ions liegen, das so stabil ist, daß es vom Enamin **4** nicht mehr angegriffen wird (jedoch von Schwefelwasserstoff¹¹⁾). Vertauscht man nämlich unter den gleichen Bedingungen Triäthylamin gegen Äthylidiisopropylamin, so steigt die Ausbeute an **5** wieder auf über 60%.

F. Struktur der Lactim-enamine **6** und ihrer Protonierungsprodukte **19**

Die Absorption der protonierten Lactim-enamine **19** liegt ungewöhnlich langwellig für ein einfaches Trimethincyanin, dessen längstwellige Bande in der *all-trans*-Form nur selten 330 m μ erreicht (z. B. **22**, **23**, **24**).



Weder die für **19** konstitutionell vorgegebene *mono-cis*-Form noch die mögliche *all-cis*-Form reichen zur Deutung eines Maximums bei ~ 390 m μ aus, wie die Beispiele **25** und **26** lehren. Erst wenn man berücksichtigt, daß **19** laut Modell ein leicht verdreht-



tes π -System besitzt, und wenn man annimmt, daß es in der formulierten *all-cis*-Konfiguration (H-verbrückt?) vorliegt, wird das spektrale Verhalten verständlich. Nichtplanare Cyanine zeigen durchweg eine bathochrom verschobene Hauptbande²⁴⁾ und zwar infolge energiereicheren Grundzustandes²⁵⁾, wobei gleichzeitig ϵ stark sinkt. **19** unterliegt sehr wahrscheinlich diesem Effekt, da ϵ noch niedriger liegt als bei **26** und im mittleren Ringbereich nochmals absinkt bei gleichzeitiger bathochromer Verschiebung des Absorptionsmaximums (Abbild. 4). Da die beiden voluminösen basischen Gruppen an der Doppelbindung des Cyclohexens sich gegenseitig an einer koplanaren Einstellung hindern, kommt es in **19** nicht zum vollen Gewinn der Cyanin-Mesomerie. Damit stellt sich sogleich die Frage, ob der freien Base selbst, die ohnehin viel weniger von einer Mesomeriestabilisierung profitiert, die bisher benutzte Struktur **6 a** zukommt, oder ob Tautomere auftreten, bei denen der Verlust an Konjugation durch Gewinn an Spannungsfreiheit wettgemacht wird.

20) S. S. Malhotra und M. C. Whiting, J. chem. Soc. [London] 1960, 3812.

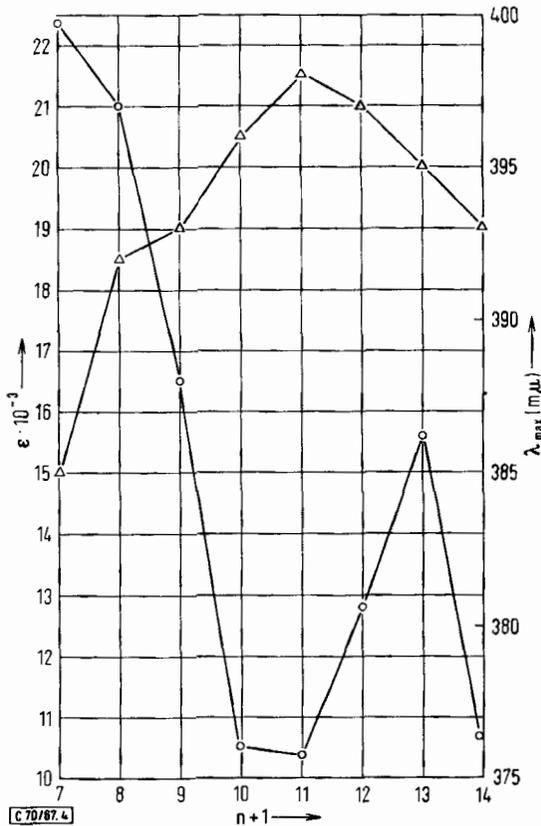
21) G. Schwarzenbach, K. Lutz und E. Felder, Helv. chim. Acta 27, 576 (1944).

22) N. J. Leonard und J. A. Adamcik, J. Amer. chem. Soc. 81, 595 (1959).

23) G. Scheibe, J. Heiß und K. Feldmann, Angew. Chem. 77, 545 (1965); Privatmitteil. G. Scheibe vom 4. 10. 1966.

24) L. G. S. Brooker, F. L. White, R. H. Sprague, S. G. Dent jr. und G. van Zandt, Chem. Reviews 41, 325 (1947).

25) W. T. Simpson, J. chem. Physics 16, 1124 (1948).



Abbild. 4. λ_{\max} und ϵ der Kationen **19** in Abhängigkeit von der Ringgröße $n+1$. Solvens: Methanol/Eisessig 9:1 (vgl. Tab. 1), ϵ : ○—○—○, λ_{\max} : △—△—△

Da im IR- und NMR-Spektrum NH-Signale fehlen, ist nur das Tautomere **6b** zu diskutieren, bei dem die axiale Anordnung des Lactimrestes zu einer Spannungsverminderung führt, wie das für Alkyl-²⁶⁾ und Carbonilid-Substituenten²⁷⁾ an Stelle der Lactimgruppe bekannt ist. Zwei Beispiele wurden überprüft (Tab. 2): **6** mit $n = 6$ und 12 zeigen in Deuteriochloroform über 50 Tage unveränderte NMR-Spektren, die, wie das unsubstituierte Enamin **4** selbst, das Signal des Vinyl-H-Atoms aufweisen, d. h. das Tautomere **6b** anzeigen. Für **6** ($n = 6$) ist das erwartete Triplett gut ausgebildet; seine Intensität läßt quantitatives Vorliegen von **6b** möglich erscheinen. Für **6** ($n = 12$) ist die Aufspaltung des Triplets gerade noch zu erkennen; das schwache Signal macht etwa 30% Form **6b** wahrscheinlich²⁸⁾. Für die Struktur **6b** spricht außerdem die deut-

26) 26a) A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz und R. Terrell, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 (1963); 26b) W. R. N. Williamson, Tetrahedron [London] **3**, 314 (1958); 26c) F. Johnson und A. Whitehead, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3825.

27) G. A. Berchtold, J. org. Chemistry **62**, 3043 (1961).

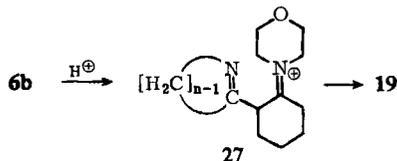
28) Die teilweise Überlappung der restlichen Signale ließ keine einwandfreie Integration der Banden zu.

Tab. 2. Charakteristische UV-, IR- und NMR-Daten von **6** ($n = 6$ und 12) im Vergleich zu **4**

	UV ($m\mu$, ϵ) Hexan	IR (cm^{-1}) C_2Cl_4	NMR (δ , ppm) $CDCl_3$
6 ($n = 6$)	222 (8000)	3050	4.87 t $J = 3.5$ Hz
6 ($n = 12$)	235 (Schulter)	(3050)	4.85 Triplett?
4	223 ²⁹⁾ (7900)	3060	4.63 t ³⁰⁾ $J = 3.0$ Hz

liche Vinyl-Wasserstoffbande im IR-Spektrum, sowie das UV-Maximum, das bei **6** ($n = 6$) praktisch mit dem unsubstituierten Enamin **4**²⁹⁾ übereinstimmt.

Dagegen kann man die Schulter bei $235 m\mu$ im Falle von **6** ($n = 12$) dem Tautomeren **6a** zuschreiben. Das Tautomerengleichgewicht ist offenbar für die Struktur der Protonierungsprodukte von **6** ohne Belang. Wie die geringfügigen Schwankungen der Bandenlage und -intensität lehren, liegt nur das Kation **19** vor (Tab. 1). Da auch beim Einsatz von **6b** ($n = 6$) sofort nach dem Lösen in Methanol/Eisessig (9 : 1) die volle Bande von **19** auftritt, muß das zunächst zu erwartende Protonierungsprodukt **27** sich sehr rasch zum vinylogenen Amidinium-Ion **19** stabilisieren.



Unser Dank gilt Herrn *W. Brenninger* für seine geschickte Hilfe bei einigen Versuchen. *W. Gräßmann* dankt besonders der *Max-Buchner-Forschungsstiftung* für ein Stipendium. Außerdem danken wir herzlich dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen/Rh., für die Förderung unserer Untersuchungen.

²⁹⁾ *G. Opitz, H. Hellmann* und *H. W. Schubert*, *Liebigs Ann. Chem.* **623**, 112 (1959); Ausführliche Spektrendiskussion von Acyl-enaminen: *G. Opitz* und *E. Tempel*, *Liebigs Ann. Chem.* **699**, 74 (1966).

³⁰⁾ $\delta = 4.55$ ppm ohne Solvens. *W. D. Gurowitz* und *M. A. Joseph*, *Tetrahearon Letters [London]* **1965**, 4435.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: Schmelzpunkte wurden an einem Mikroheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert, Wien) bestimmt. Schwache Basen wurden mit 0.1 *n* HClO₄ in Eisessig gegen Kristallviolett titriert. Die UV-Spektren der vinylogenen Lactame und der Lactim-enamine wurden mit dem Cary-14-Spektrophotometer vermessen; für alle übrigen optischen Messungen im Sichtbaren und UV diente ein Beckman-DB-Spektrometer. Sämtliche Spektren wurden in Methanol in einer 1-cm-Quarzküvette aufgenommen. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 gemessen, IR-Spektren mit dem Infracord 127 G der Fa. Perkin Elmer.

1) Versuchsführung zur Beckmann-Umlagerung

a) Die *Apparatur*, bestehend aus einem 250-ccm-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Thermometer und Tropftrichter wird heiß zusammengesetzt und im trockenen Stickstoffstrom erkalten gelassen; ferner wird während der ganzen Reaktion nachgereinigter Stickstoff übergeleitet, um das Eindringen von Luftfeuchtigkeit zu vermeiden.

b) *Ausführung:* Zur Lösung von *a* Mol *Cyclanon-oxim*, 2 *a* Mol *Pyridin* und 250 × *a* ccm trockenem Äthylchlorid werden bei -10° während 1 Stde. *a* Mol *Benzolsulfochlorid* zutropft und noch 30 Min. nachgerührt. Dabei scheiden sich Pyridinsalze ab. Nach Entfernen des Kältebades setzt die exotherme Umlagerung ein, die bei 20–30° gehalten wird. Der anfängliche Niederschlag löst sich auf, und es entsteht eine klare orangefarbene Lösung.

2) Abfangreagentien für das aktive Beckmann-Umlagerungsprodukt

a) *p*-Anisidin

Die nach 1) aus 11.3 g (0.1 Mol) *Cyclohexanon-oxim* bereitete Lösung wird mit 12.3 g (0.1 Mol) *p*-Anisidin in 50 ccm Äthylchlorid versetzt. Unter Erwärmen färbt sich die Lösung intensiv rot (λ_{\max} 500 m μ). Zur Aufarbeitung wird mit 150 ccm 2*n* NaOH geschüttelt, wobei die rote Farbe nach Gelbbraun umschlägt; die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Hierauf wird i. Vak. fraktioniert: 16.5 g (75%) farbloses 2-Anisidino-1-azacyclohepten vom Sdp._{0.2} 145–150°.

Das Amidin wird als *Hydrochlorid* 15 aus Methanol unter Ätherzugabe umkristallisiert. Schmp. 245°.

C₁₃H₁₉N₂O]Cl (254.8) Ber. N 11.00 Cl 13.80 Gef. N 10.94 Cl 13.72

UV: λ_{\max} 228 m μ .

Das Spektrum des roten Farbstoffes ist identisch mit dem des von *Karrer, Schwarzenbach* und *Utzinger*¹⁵⁾ synthetisierten *Pentamethincyanins* 14. λ_{\max} 500 m μ , $\epsilon = 8.95 \cdot 10^4$ ¹⁶⁾.

Die Ausbeute an Pentamethincyanin wurde durch optische Messung zu 15% bestimmt: Zu 5 ccm einer 2*n* Cyclohexanon-oximlösung in Äthylchlorid, die gleichzeitig 4*n* an Pyridin ist, werden 5 ccm einer 2*n* Benzolsulfochloridlösung in Äthylchlorid gegeben; es erfolgt Beckmann-Umlagerung, wie unter 1) beschrieben. Nach deren Beendigung werden 1.5 g *p*-Anisidin in 10 ccm Äthylchlorid zugegeben, wobei sich die Lösung sofort intensiv rot färbt. Bei quantitativer Umlagerung müßte der Ansatz 0.5 *m* an 10 sein. 1 ccm dieser Lösung wird mit Methanol 1 : 10⁴ verdünnt. Bei dieser Verdünnung erhält man eine Extinktion $E_{500} = 0.66$; bei 100% Pentamethincyaninbildung wäre für diese Verdünnung zu erwarten $E_{500} = 4.47$; d. h. es wurden 15% Pentamethincyanin gebildet.

b) *p*-Nitro-benzoylhydrazin

α) 2-[2-(*p*-Nitro-benzoyl)-hydrazino]-1-aza-cyclohepten⁸⁾ (**13**) wird dargestellt, wie unter β) beschrieben, jedoch mit *Cyclohexanon-oxim*. Das erhaltene *Amidrazon* ist mit der nach l. c.⁸⁾ bereiteten Substanz identisch. λ_{\max} 350 m μ , $\epsilon = 9.55 \cdot 10^3$.

β) 2-[2-(*p*-Nitro-benzoyl)-hydrazino]-1-aza-cycloocten: 12.7 g (0.1 Mol) *Cycloheptanon-oxim* werden in 40 ccm Pyridin gelöst und wie unter 1) behandelt. Nach der Umlagerung setzt man 10.8 g (0.05 Mol) *p*-Nitro-benzoylhydrazin in 200 ccm Pyridin zu und engt die Lösung nach 2 Stdn. i. Vak. ein. Durch Verdünnen mit 50 ccm 2*n* NaOH und Wasser auf das etwa 4fache Vol. wird das *Amidrazon* ausgefällt, mit Methanol gewaschen und schließlich aus Methanol oder Äthylchlorid umkristallisiert. 3.2 g (23%). Schmp. 196°. λ_{\max} 350 m μ , $\epsilon_{350} = 9.05 \cdot 10^3$.

C₁₄H₁₈N₄O₃ (290.3) Ber. N 19.3 Gef. N 19.0 Äquiv.-Gew. 292

γ) 2-[2-(*p*-Nitro-benzoyl)-hydrazino]-1-aza-cyclononen (**21**): Die nach 1) aus 7.00 g (0.05 Mol) *Cyclooctanon-oxim* bereitete Lösung des aktiven Beckmann-Produktes wird mit 10.8 g (0.05 Mol) einer Suspension von *p*-Nitro-benzoylhydrazin in 200 ccm Pyridin versetzt und auf 20° thermostatisiert. Nach 2-tägigem Rühren wird der farblose Niederschlag abgesaugt; er ist in Wasser gut löslich. Beim Versetzen der wäbr. Lösung mit Natronlauge fällt ein orange-farbener Niederschlag, der abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet wird: 4.1 g (25%) bereits analysenreines Produkt vom Schmp. 198°. λ_{\max} 350 m μ , $\epsilon = 9.27 \cdot 10^3$.

C₁₅H₂₀N₄O₃ (304.3) Ber. N 18.4 Gef. N 18.3 Äquiv.-Gew. 301

c) *Fischer-Base* 16

α) *Heptamethincyanin* 17¹⁷⁾: 6.35 g (0.05 Mol) *Cyclohexanon-oxim* werden nach 1) in den Oximester übergeführt, umgelagert und mit 17.3 g (0.1 Mol) frisch dest. **16** versetzt. Unter exothermer Reaktion (gelegentliches Kühlen) färbt sich die Lösung intensiv blau. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mit 2*n* HCl aufgenommen. Das blaue *Heptamethincyaninsalz* **17** bleibt ungelöst zurück; es wird abgesaugt und mit 2*n* HCl und hierauf mit Wasser gewaschen. Der Farbstoff wird aus Methanol unter Zugabe von *HClO*₄ umkristallisiert und so als *Perchlorat* isoliert. 5.2 g (25%). λ_{\max} 730 m μ , $\epsilon = 1.635 \cdot 10^5$.

C₂₉H₃₃N₂ClO₄ (508.5) Ber. N 5.50 Cl 6.96 Gef. N 5.40 Cl 7.00

Optische Ausbeutebestimmung: In der unter 4) beschriebenen Apparatur wird 1 ccm einer 0.1*n* umgelagerten Cyclohexanonoxim-benzolsulfonsäureesterlösung entnommen und mit 1 ccm einer 0.5*n* Fischer-Baselösung in Äthylchlorid versetzt. Nach 2 Stdn. verdünnt man die intensiv blaue Lösung mit Methanol auf 10 ccm. 1 ccm dieser Lösung wird 1 : 10³ verdünnt und in einer 1-cm-Küvette vermessen. Ber. *E* = 1.635, gef. 0.86 (53%). Keine Bande bei 385 m μ .

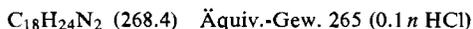
β) *Verbindung* **20**: 14.1 g (0.1 Mol) *Cyclooctanon-oxim* werden nach 1) umgelagert. Nach 1 stdg. Rühren unter Kühlung werden 35.0 g (0.2 Mol) **16** zugegeben; hierauf wird auf 20° thermostatisiert. Nach 2 Tagen wird mit 2*n* NaOH und danach mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird i. Vak. destilliert: 17.4 g (60%), Sdp._{0.1} 160–170°.

Aus Äthylchlorid wird unter Ätherzugabe das *Hydrochlorid* von **20** umkristallisiert (freie Base in Äthylchlorid gelöst, Einleiten von HCl). Schmp. 153°. λ_{\max} 385 m μ , $\epsilon_{385} = 3.05 \cdot 10^4$.

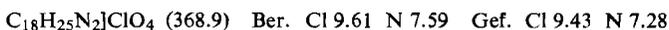
C₂₀H₂₉N₂Cl (332.9) Ber. Cl 10.70 N 8.42 Gef. Cl 10.76 N 8.19

γ) *Umlagerung von Cyclohexanon-oxim in Abwesenheit von Pyridin*: 11.3 g (0.1 Mol) *Cyclohexanon-oxim* werden nach 1) umgesetzt, jedoch unter Ersatz des Pyridins durch 13.1 g

(0.1 Mol) *Äthyl-diisopropylamin*. Vor der Umlagerung des Oxim-benzolsulfonates werden 20.0 g (0.11 Mol) frisch dest. **16** zugegeben. Nach 3 Tagen überführt man die Reaktionslösung in einen Meßkolben und füllt mit Äthylenchlorid auf 250 ccm auf. Nach der Entnahme von 0.0125 ccm (s. u.) wird mit 2*n* NaOH, anschließend mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase i. Vak. destilliert. 14.3 g (53 %) zähes, gelbes Öl vom Sdp._{0.01} 130–140°. Aus der Lösung in 25 ccm Aceton fallen auf Anreiben bei –70° farblose Nadeln aus, die zweimal aus Aceton bei –70° umkristallisiert werden. Schmp. 63–64°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{Hexan}}$ 342 m μ (26000); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}}$ (9:1) 391 m μ (32600).



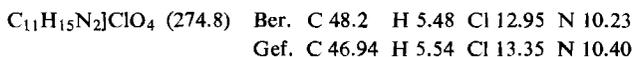
Die zersetzliche Verbindung wird in Aceton mit 72-proz. *Perchlorsäure* versetzt. Auf Ätherzugabe fällt das *Perchlorat* von **18** aus. Zweimal aus Nitromethan umkristallisiert. Schmp. 173–174°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 391 m μ (32400).



0.0125 ccm Reaktionslösung werden mit Methanol/Eisessig (9:1) auf 10.0 ccm aufgefüllt und in einer 0.1-cm-Küvette bei 391 m μ vermessen. $E = 0.87$, d. h. die Reaktionslösung enthält 0.053 Mol **18** (53 %).

3) Synthese und Reaktionen von Caprolactim-pyridinium-perchlorat (10)

a) *Darstellung*: Die nach 1) aus 11.3 g (0.1 Mol) *Cyclohexanon-oxim* in 25 ccm Äthylenchlorid bei –10° erhaltene Lösung wird mit 50 ccm Äther versetzt und rasch vom ausgeschiedenen Pyridinhydrochlorid abgesaugt. Nach Thermostatisieren auf 20° setzt Beckmann-Umlagerung unter Phasentrennung ein. Das Solvens wird i. Vak. abdestilliert, das zurückbleibende Öl in 15 ccm Methanol gelöst und sofort mit 15 g *Natriumperchlorat* in 35 ccm Methanol versetzt. Es fällt augenblicklich ein farbloser Niederschlag von Na-Benzolsulfonat aus, von dem abfiltriert wird. Der Salzzrückstand wird mit Äthylenchlorid gewaschen. Das Filtrat zeigt noch die geschilderten typischen Pyridiniumsalz-Reaktionen. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. als blaßgelber kristalliner Niederschlag erhaltene **10** wird aus Äthylenchlorid unter Ätherzugabe umgefällt und so weitgehend rein erhalten. Schmp. 110° (bereits bei 40° verändert sich der Habitus der Kristalle).



b) *Reaktionen*: Für die folgenden Reaktionen wird eine 0.1 *M* Lösung von **10** in trockenem Äthylenchlorid eingesetzt.

α) Beim Lösen in verd. wäßr. *Salzsäure* wird **10** hydrolysiert zu Caprolactam und Pyridin, die nach Zugabe von überschüss. NaOH mit Äther extrahiert werden. Nach Abdestillieren der leicht flüchtigen Bestandteile bleibt *Caprolactam* zurück, identifiziert durch IR und Schmp. 68°.

β) Eine Probe der Lösung ergibt, mit *p-Anisidin* versetzt, eine intensiv rote Lösung mit einem Absorptionsmaximum bei 500 m μ (*Pentamethincyanin 14*).

γ) 1 ccm der Lösung wird mit 1 ccm einer 0.5*n* *Fischer-Base*-Lösung in Äthylenchlorid versetzt: Intensive Blaufärbung. 2 Stdn. später wird mit Methanol auf 10 ccm aufgefüllt. Diese Lösung wird 1:10³ verdünnt und bei 730 m μ vermessen, wie unter 2c) beschrieben. Ber. E 1.635, gef. 0.73 (45% *Heptamethincyanin 17*).

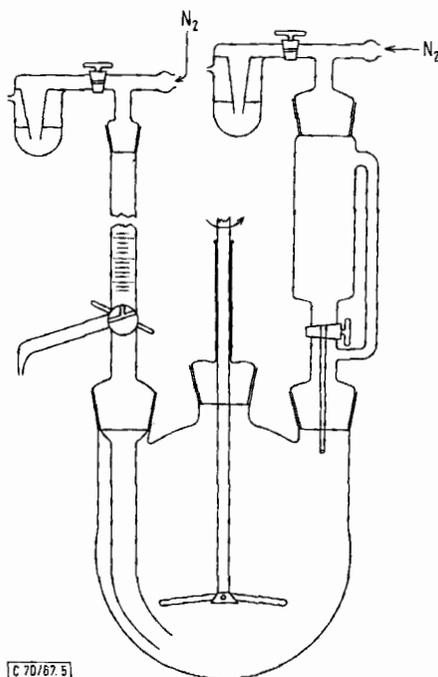
δ) 1 ccm der Lösung wird mit 1 ccm 0.3*n* *p-Nitro-benzoylhydrazin*-Lösung in absol. Pyridin versetzt. 2 Stdn. später wird mit Methanol auf 10 ccm aufgefüllt und, wie bei 2b) beschrieben,

verdünnt und **13** bei 350 $m\mu$ vermessen. Ber. E 0.478, gef. 0.45 (94%). Bei dieser und den unter 4) beschriebenen Extinktionsmessungen muß die geringe Endabsorption des überschüssigen *p*-Nitro-benzoylhydrazins bei 350 $m\mu$ berücksichtigt werden.

e) Zu 5 ccm der Lösung werden 0.170 g (10^{-3} Mol) *1-Morpholino-cyclohexen* (**4**) gegeben; nach 2 Tagen wird mit Methanol auf 10 ccm verdünnt, nochmals 1 : 10³ verdünnt und **19** bei 385 $m\mu$ vermessen. Ber. E 1.12, gef. 0.84 (75%).

4) Stabilität der aktiven Beckmann-Produkte

a) Aus *Cyclohexanon-oxim* und *Cycloheptanon-oxim*: Die in Abbild. 5 dargestellte Apparatur wird heiß zusammgebaut und mit nachgereinigtem Stickstoff beschickt. Zu 50 ccm einer 0.2 *n* Oximlösung in Äthylenchlorid – die Lösung ist gleichzeitig 0.4 *n* an *Pyridin* – werden unter Eiskühlung 50 ccm einer 0.2 *n* *Benzolsulfochlorid*-Lösung in Äthylenchlorid gegeben. Nach Zugabe wird 1 Stde. bei 0° gerührt und sodann auf die Temperatur thermostatisiert, bei der die Umlagerung ablaufen soll.



Abbild. 5. Apparatur zur Verfolgung der Beckmann-Umlagerung

Zur Messung werden von Zeit zu Zeit über die Bürette durch Erhöhen des Stickstoffdruckes im Reaktionsgefäß Proben zu je 1 ccm entnommen: Die eine wird mit 1 ccm einer 0.3 *n* *p*-Nitro-benzoylhydrazin-Lösung in wasserfreiem Pyridin, die andere mit 1 ccm einer 0.5 *n* *Fischer-Base*-Lösung in Äthylenchlorid versetzt. 2 Stdn. nach Probenahme wird bei geeigneter Verdünnung in Methanol vermessen (s. Abbild. 1 und 2).

Als Beispiel sei angeführt die Beckmann-Umlagerung von Cyclohexanon-oxim bei 20°:

Probe	$\Delta\tau$ (Std.)	Fischer-Base als Abfangreagens		<i>p</i> -Nitro-benzoylhydrazin als Abfangreagens	
		<i>E</i> ₇₃₀	% Ausb.	<i>E</i> ₃₅₀	% Ausb.
0	0	0	0	0	0
1	1	0.095	6	0.075	16
2	2	0.153	9	0.12	25
3	3	0.276	17	0.160	34
4	4	0.315	19	0.195	41
5	5	0.380	23	0.215	45
6	6	0.540	33	0.320	67
7	8	0.820	50	0.480	100
8	22	0.890	55	0.450	94
9	30	0.860	53	0.480	100
10	49	0.76	47	0.490	102

b) Aus Cyclooctanon-oxim: Die Reaktion wird entsprechend 4a) durchgeführt. Als Abfangreagens spricht nur 16 an. Ergebnisse siehe Abbild. 3.

5. Synthese der Lactim-enamine 6

Die Lösung des nach 1) dargestellten *Oximsulfonates* 7 wird 2 Std. bei 0° gehalten und vor der Umlagerung mit 3 a Mol *Enamin* 4 versetzt. Man thermostatisiert auf 20°, kühlt nach 2 Tagen erneut auf 0° und wäscht die Reaktionslösung mit eiskalter 2*n* NaOH. Dabei geht die intensiv gelbe Farbe der Lösung auf einen blassen Ockerton zurück. Die über Na₂CO₃ getrocknete Phase wird destilliert. Die viskosen Öle lassen sich z. Tl. aus Äther bei -70° als farblose Kristalle gewinnen. Spektrale Eigenschaften siehe Tab. 1.

Nr.	C _n	Oxim a Mol	ClCH ₂ -CH ₂ Cl b ccm		g	%	2-[2-Morpholino- Δ^1 -cyclohexenyl]-1-aza- Sdp.	Schmp.
1	6	0.1	50	-cyclohepten	12.8	49	132-140°	96/97°
2	7	0.1	50	-cycloocten	19.5	70	138-142°/0.01	37°
3	8	0.1	50	-cyclononen	19.2	60	145-150°/0.001	52°
4	9	0.05	30	-cyclodecen	5.1 *)	32	146-148°/0.001	Öl
5	10	0.05	30	-cycloundecen	8.3 *)	52	165-166°/0.02	Öl
6	11	0.076	50	-cyclododecen	15.2	61	169-172°/0.02	87-88°
7	12	0.1	50	-cyclotridecen	15.5	53	150-160°/0.005	42-43°
8	13	0.05	30	-cyclotetradecen	11.3 *)	53	173-175°/0.005	Öl

*) Zweifach destilliert.

Analysenergebnisse:

Nr.		Mol.-Gew.	Ber. N	Gef. N	Äquiv.-Gew.
1	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O	262.4	11.69	11.13	259
2	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O	276.4	10.14	9.89	279
3	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O	290.5	9.66	9.73	292
4	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O	304.5	9.21	9.39	308
5	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O	318.5	8.82	8.82	314
6	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O	332.5	8.44	8.57	329
7	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O	346.6	8.06	8.16	350
8	C ₂₃ H ₄₀ N ₂ O	360.6	7.78	7.99	366