

Siegfried Hünig, Hans-Joseph Buysch¹⁾, Helmut Hoch²⁾ und Wilhelm Lendle³⁾

Synthesen mit Enaminen, XV⁴⁾

Acylierung von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) unter Ringerweiterung

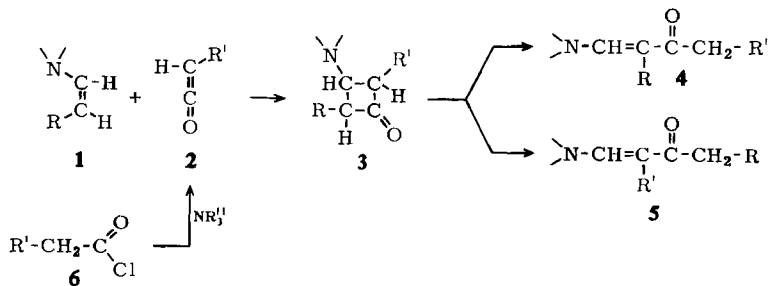
Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg und den Instituten für Organische Chemie der Universitäten München und Würzburg⁵⁾

(Eingegangen am 20. Juni 1967)

Die Acylierung von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (7, $n = 12$) mit aliphatischen Carbonsäurechloriden in Gegenwart von Triäthylamin verläuft über ein nachweisbares Cycloaddukt vom Typ 8, das sich unter Ringerweiterung zu 9 ($n + 2 = 14$) stabilisiert. Die Strukturen der hydrolytisch entstehenden 2-Alkyl-cyclotetradecandione-(1.3) 10 werden bewiesen und deren Eigenschaften mit denen der isomeren 2-Acyl-cyclododecanone (14) verglichen. Bei der Addition von α -disubstituierten Carbonsäurechloriden bzw. Ketenen an das gleiche Enamin unterbleibt die Ringerweiterung.

A. Einführung

Die Chemie offenkettiger Enamine (1) haben *Opitz*⁶⁾, *Hasek*⁷⁾ und *Berchtold*⁸⁾ durch Cycloadditionsreaktionen mit Ketenen entscheidend bereichert. Sie erhielten 1-Amino-cyclobutanon-(3)-Derivate 3, die sich an der charakteristischen C=O-



1) Aus der Dissertat. *H.-J. Buysch*, Univ. Würzburg 1963, sowie aus unveröffentl. Versuchen 1963—1964.

2) Aus der Diplomarb. *H. Hoch*, Univ. Würzburg 1966.

3) Aus der Dissertat. *W. Lendle*, Univ. Marburg 1959.

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

5) Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, Röntgenring 11.

6) 6a) *G. Opitz, M. Kleemann, F. Zimmermann und H. Adolph*, Angew. Chem. 73, 654 (1961); 6b) *G. Opitz und F. Zimmermann*, Liebigs Ann. Chem. 662, 178 (1963).

7) 7a) *R. H. Hasek und J. C. Martin*, J. org. Chemistry 26, 4775 (1961); 7b) *R. H. Hasek und J. C. Martin*, J. org. Chemistry 28, 1468 (1963).

8) *G. A. Berchtold, G. R. Harvey und G. E. Wilson*, J. org. Chemistry 26, 4776 (1961).

Frequenz bei $\sim 1780/\text{cm}$ zu erkennen geben. Falls diese Ringe, wie in Formel 3 angegeben, an den Atomen 2 und 4 wenigstens je ein H-Atom tragen, isomerisieren sie leicht zu den Acyl-enaminen 4 und 5.

Die folgenreiche Beobachtung von *Opitz*⁹⁾, daß Säurechloride $\text{R}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{Cl} \end{matrix}$ in Gegenwart von Triäthylamin, d. h. unter den üblichen Acylierungsbedingungen, Enamine in den von ihm untersuchten Fällen ebenfalls als Keten angreifen, bot den Schlüssel für die Aufklärung überzähliger Isomerer bei der Acylierung von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) mit langkettigen Dicarbonsäure-dichloriden¹⁰⁾. Damit wurde zugleich ein tieferes Studium der Acylierung mit Monocarbonsäurechloriden nötig, über das diese Abhandlung berichtet.

Die Acylierung der cyclischen 1-Morpholino-enamine 7 ($n = 5^{11)}$, $6^{12)}$, $7^{3)}$ und $8^{3)}$ mit Carbonsäurechloriden 6 und Triäthylamin in Chloroform führt eindeutig zu 2-Acyl-cyclanon 14 ($n = 5, 6, 7$ und 8) der gleichen Ringgröße. Diese Reaktion kann als normale Acylierung durch das Säurechlorid im Sinne von $7 \rightarrow 13$ interpretiert werden, jedoch auch als Keten-Reaktion über das Addukt 8, zumal sich 8 anscheinend für $n = 6$ als sehr kurzlebige Zwischenstufe nachweisen läßt^{6b)}. In den genannten Fällen ist eindeutige Ringöffnung zu 13 zu erwarten, weil bei Öffnung zu 9 energetisch ungünstige Ringgrößen ($n = 7$ bis 10) aufgebaut werden müßten. Dieses Argument gilt nicht mehr für $n = 12$, da eine Ringerweiterung hier sogar aus dem Gebiet der mittleren Ringe hinausführt¹³⁾. Tatsächlich wird für $n = 12$ der Reaktionsweg $1 + 2 \rightarrow 3$ ausschließlich befolgt¹⁴⁾. Der Nachweis hierfür läßt sich auf verschiedenen Wegen erbringen.

B. Strukturaufklärung der Acylierungsprodukte

1. Acylierung des Cyclododecanons auf zwei Wegen

Am Beispiel des Acetylchlorids und Propionylchlorids als möglicher Quelle für Keten bzw. das einfachste Aldoketen wurde die Acylierung von Cyclododecanon (11, $n = 12$) auf zwei unabhängigen Wegen durchgeführt. Die Acylierung des Enolat-Anions 12 mit Säurechloriden nach *Hauser*¹⁵⁾ liefert in eindeutiger Weise die 2-Acyl-Ringketone 14 von gleicher Ringgröße¹⁶⁾. Setzt man jedoch 11 ($n = 12$) in Form seines Enamins 7 mit den Säurechloriden in Gegenwart von Triäthylamin in Chloroform bei 0° um, so resultieren nach hydrolytischer Aufarbeitung *isomere*

⁹⁾ G. *Opitz*, M. *Kleemann* und F. *Zimmermann*, *Angew. Chem.* **74**, 32 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 51 (1962); *Liebigs Ann. Chem.* **665**, 115 (1963), vgl. auch l. c.^{6b)}.

¹⁰⁾ XVII. *Mitteil.*: S. *Hünig* und H.-J. *Buysch*, *Chem. Ber.* **100**, 4017 (1967).

¹¹⁾ S. *Hünig* und W. *Lendle*, *Chem. Ber.* **93**, 909 (1962).

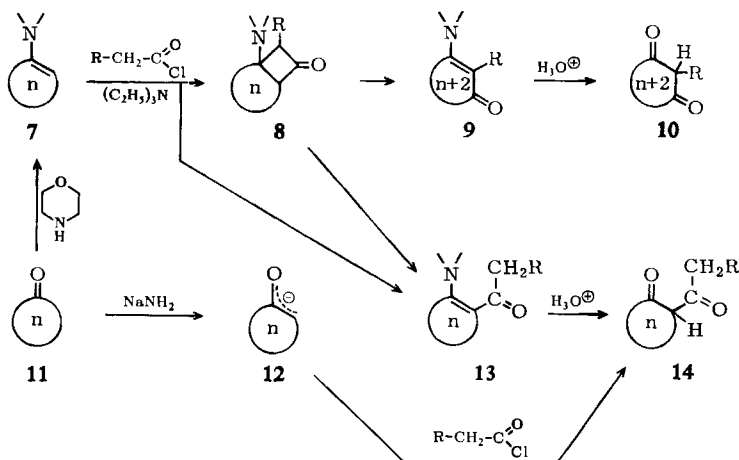
¹²⁾ S. *Hünig*, E. *Benzing* und E. *Lücke*, *Chem. Ber.* **90**, 2833 (1957).

¹³⁾ In einer systematischen Untersuchung ließ sich zeigen, daß der Übergang von Seitenkettenacylierung zur Ringerweiterung bei 7 ($n = 9$) auftritt: Es werden 14 ($n = 9$) und 10 ($n + 2 = 11$) isoliert: S. *Hünig* und H. *Hoch*, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 5215. Ein entsprechendes Ergebnis erhielten A. *Kirrmann* und C. *Waxselman* (*Privatmitteil.* vom 24. 2. 1966).

¹⁴⁾ S. *Hünig* und H.-J. *Buysch*, *Angew. Chem.* **78**, 145 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 128 (1966).


¹⁵⁾ C. R. *Hauser* und B. O. *Linn*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6606 (1956).

¹⁶⁾ 2-Acetyl-cyclododecanon stellt man bequemer aus dem Keton, Acetanhydrid und Bortrifluorid dar (vgl. l. c.²⁾). Zur Methode vgl. R. M. *Manyik*, F. C. *Frostick*, J. J. *Sander-son* und C. R. *Hauser*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5030 (1953).



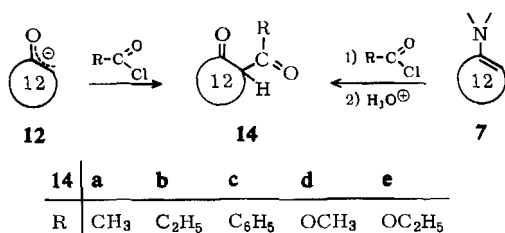
Diketone, denen, wie die physikalischen Daten und das chemische Verhalten zeigen (s. u.), die Struktur von Cyclotetradecandionen-(1.3) **10** ($n + 2 = 14$, R = H bzw. CH₃) zugeschrieben werden muß. Auch höhere Carbonsäurechloride reagieren dabei in Form von Ketenen unter Ringerweiterung, desgleichen Dicarbonsäureesterchloride. Wie Tab. 1 zeigt, sind durchweg hohe Ausbeuten zu erzielen. Eine Ausnahme bildet nur das Acetylchlorid, da unter den basischen Bedingungen Keten selbst sehr rasch dimerisiert¹⁷⁾ bzw. das Primärprodukt in hochmolekulare Stoffe verwandelt⁸⁾.

Tab. 1. Reaktion von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (**7**, $n = 12$) (1.3 Mol) mit Carbonsäurechloriden (1.0 Mol) in Gegenwart von Triäthylamin zu 2-substituierten Cyclotetradecandionen-(1.3) **10** ($n + 2 = 14$)

Säurechlorid	 10a-g	% Ausb.	Farbreaktion mit methanol. FeCl ₃ -Lösung
CH ₃ COCl	R = H (10a)	~30	blutrot
C ₂ H ₅ COCl	CH ₃ (10b)	77	violett
C ₅ H ₁₁ COCl	n-C ₄ H ₉ (10c)	85	violett nach Erhitzen
C ₁₁ H ₂₃ COCl	n-C ₁₀ H ₂₁ (10d)	85	negativ
C ₁₇ H ₃₅ COCl	n-C ₁₆ H ₃₃ (10e)	76	negativ
CH ₃ O ₂ C-[CH ₂] ₂ -COCl	-CH ₂ -CO ₂ CH ₃ (10f)	65	braunrot nach Erhitzen
C ₂ H ₅ O ₂ C-[CH ₂] ₆ -COCl	-[CH ₂] ₅ -CO ₂ C ₂ H ₅ (10g)	83	violett

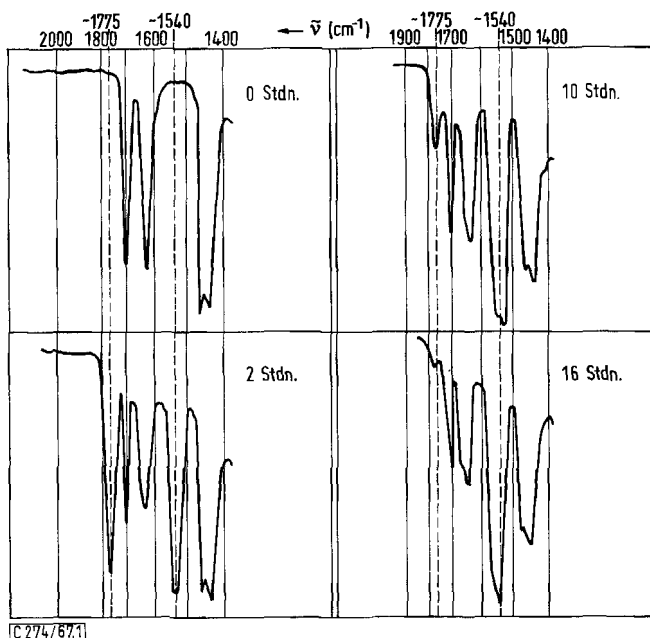
Als Gegenprobe diente die Acylierung mit Chlorameisensäureester bzw. Benzoylchlorid. Da diese Säurechloride der Ketenbildung unfähig sind, muß die Acylierung des Enamins **7** direkt zu **13** ($n = 12$) erfolgen, so daß 2-Acyl-cyclododecanone **14c-e** resultieren. Tatsächlich stimmen die Produkte mit denen der Enolacylierung (**12** → **14c-e**) völlig überein.

¹⁷⁾ Vgl. die Zusammenfassung über Ketene: *W. E. Hanford und J. C. Sauer, Org. Reactions, Vol. III, Chapter 3, John Wiley & Sons Inc., New York 1946.*



2. Zwischenstufen

Tropft man, in Anlehnung an *Opitz*⁶⁾, Acetylchlorid zur Ätherlösung des Enamins **7** und Triäthylamin, so fällt augenblicklich Triäthylaminhydrochlorid aus. Im Laufe der Reaktion erscheint die charakteristische Cyclobutanonbande⁶⁻⁹⁾ bei $\approx 1775/\text{cm}$, die jedoch allmählich zugunsten der Acyl-enamin-Bande bei $\approx 1540/\text{cm}$ verschwindet (Abbild.). Damit ist die Zwischenstufe **8** ($R = H$, $n = 12$) mit genügender Sicherheit nachgewiesen.

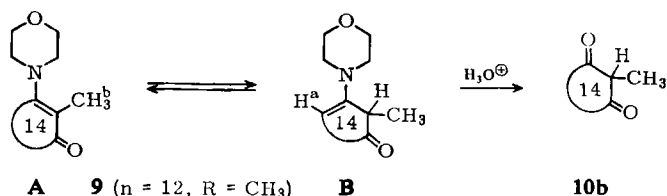


IR-Spektren-Ausschnitte der Reaktionsmischung Enamin **7** ($n = 12$) und Triäthylamin in Äther beim Zutropfen von Acetylchlorid bei 0° innerhalb von 2 Stdn. Die auspipettierten Proben wurden eingedampft und als Film vermessen

Das Lösungsmittel beeinflusst den Reaktionsverlauf entscheidend, denn bei der Acetylierung in Chloroform ist unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen die Bande bei $1775/\text{cm}$ nicht nachzuweisen. Da die Reaktion bis zum Ende homogen verläuft, könnte das gelöste Triäthylaminhydrochlorid die Öffnung des Cyclobutanon-Ringes katalytisch beschleunigen.

Wenn sich die Zwischenstufe **8** unter Ringerweiterung isomerisiert, ist das cyclische Acyl-enamin **9** zu erwarten, das sich z. B. beim Einsatz von Propionsäurechlorid

fassen läßt. Die mehrfach umkristallisierte Verbindung besitzt im festen Zustand offenbar die Struktur eines vinylogenen Säureamids (A), da im IR-Spektrum (KBr) bei 1680 und 1630/cm intensive Banden auftreten, die der konjugierten C=O- bzw. C=C-Bindung zuzuordnen sind¹⁸⁾. Für B wäre eine C=O-Absorption oberhalb 1700/cm zu erwarten, außerdem eine =CH-Bande bei 3050/cm. In Lösung stellt sich jedoch ein Gleichgewicht zwischen A und B ein: Im UV-Spektrum erscheint

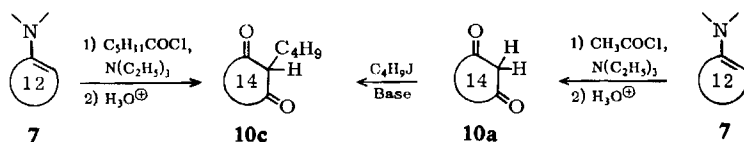


zwar das für A erwartete Maximum bei 307 m μ , für das jedoch bei ausschließlichem Vorliegen von A die doppelte Intensität zu erwarten wäre. Dafür baut sich bei 225 m μ eine dem Enamin B zuzuordnende Bande auf (vgl. 7 (n = 12): λ_{max} (Hexan) 221 m μ , $\epsilon = 8900$).

Im NMR-Spektrum setzt sich das Methyl-Singulett in A bei $\delta = 1.82$ ppm deutlich vom Signal der Ring-Methylenprotonen ab, gleichzeitig taucht aber bei $\delta = 4.30$ ppm das Triplett des olefinischen Protons H^a in B auf. Durch Intensitätsvergleich gegen einen inneren Standard läßt sich der Gehalt an B zu $43 \pm 5\%$ bestimmen. Die Intensität der 307 m μ -Bande paßt gut zu diesem Wert. Saure Hydrolyse überführt das Acyl-enamin 9 glatt in 2-Methyl-cyclotetradecandion-(1.3) (10b).

3. Synthese des 2-Butyl-cyclotetradecandions-(1.3) auf zwei Wegen

Wenn die Acylierung des Enamins 7 (n = 12) z. B. mit Caproylchlorid unter Ringerweiterung verläuft, so muß 2-Butyl-cyclotetradecandion-(1.3) (10c) entstehen (vgl. Tab. 1). 10c muß aber auch durch n-Butylierung des Cyclotetradecandions-(1.3) (10a) zugänglich sein. Hat man außerdem 10a aus dem gleichen Enamin 7 (n = 12)



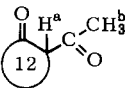

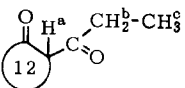
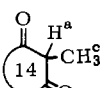
mit Acetylchlorid/Triäthylamin gewonnen, so kann an der Struktur der aus 7 mit Säurechloriden RCH₂COCl entstehenden Produkte kein Zweifel mehr sein. Der Versuch bestätigt alle Annahmen. Beide Wege führen zum gleichen Produkt (s. u.).

4. Physikalische Eigenschaften der isomeren Diketone

Zur Sicherung der synthetischen Befunde eignen sich verschiedene physikalische Merkmale: Die isomeren Diketone, die durch Acylierung mit Acetylchlorid (10a und 14a) sowie Propionylchlorid (10b und 14b) entstehen, wurden besonders eingehend untersucht. Tab. 2 enthält die wichtigsten Daten.

¹⁸⁾ Eine ausführliche und kritische Spektrendiskussion der Acyl-enamine und Acyl-aminoester findet sich bei G. Opitz und E. Tempel, Liebigs Ann. Chem. 699, 74 (1966).

Tab. 2. Charakteristische Eigenschaften der isomeren Diketone **10a** und **14a** bzw. **10b** und **14b**^{a)}

				
	14a	10a	14b	10b
Schmp.	1. ^{b)} 33–34° 2. ^{b)} 46–47°	33–35°	37–38°	37–38°
λ_{\max} [m μ] (ϵ) (Methylenchlorid)	296 (600)	274 (8960)	294 (610)	296 (770)
CO-Frequenzen [cm ⁻¹] (Cl ₂ C=CCl ₂)	1704 (Schulter bei 1730) 1595	1695 (Schulter bei 1706) 1608	1699 (Schulter bei 1730) 1595	1704 (Schulter bei 1730) 1595
¹ H-NMR-Signale δ (ppm) (CDCl ₃)	H ^a 2 Dubletts zentriert bei 3.85 ($J = 3.5$ Hz) H ^b 2.15 (s)	3.85 (s)	2 Dubletts bei 3.87 ($J = 3$ Hz) Quadruplett bei 2.54 ($J = 7$ Hz) Triplet bei 1.08 ($J = 7$ Hz)	Quadruplett bei 3.76 ($J = 7$ Hz) — Dublett bei 1.32 ($J = 7$ Hz)
FeCl ₃ -Reaktion (Methanol)	1. sofort blauviolett 2. langsam blauviolett	sofort blutrot	blauviolett	langsam violett
Cu-Komplex Farbe Zers.-P.	grau 209–210° ^{c)}	hellbau 277°	hellgrau 196–197°	graugrün 173°
λ_{\max} [m μ](ϵ) (CH ₂ Cl ₂)	312 (23450) 245 (8830)	300 (32400) 250 (26150)	312 (19600) 245 (4800)	317 (24420) 248 (9910)

a) Sämtliche Spektren beziehen sich auf Keto-Enol-Gleichgewichte in ausgeruhten Lösungen.

b) 1. Kristalle mit hohem Enolgehalt³⁾, 2. Ketoform³⁾.

c) Lit.¹⁹⁾: Schmp. 240°.

Überraschenderweise zeigen beide Isomerenpaare Übereinstimmung des Schmelzpunktes, dagegen unterscheiden sich die Pyrazolderivate **15** und **16** bzw. **17** und **18** deutlich (Tab. 3). Die längerwellige UV-Absorption des 12-Ringisomeren **14a** (~296 m μ) gegenüber **10a** (~274 m μ) wiederholt sich bei den Pyrazolderivaten **15** und **16**. Diese Unterscheidungsmöglichkeit entfällt für das Isomerenpaar **10b** und **14b**, da eine 2-Alkylgruppe im Cyclotetradecandion-(1,3) die UV-Absorption ebenfalls nach ~292 m μ verschiebt. Da Banden in diesem Bereich mit $\epsilon < 1000$ den Enolformen **19** bzw. **20** zuzuordnen sind²⁰⁾, bedeutet die Extinktionsabnahme beim Übergang von **10a** zu **10b** einen Rückgang des Enolgehaltes auf mindestens 1/10. In Übereinstimmung damit bildet **10b** den Eisen(III)-Komplex viel langsamer aus als **10a**. Im Gegensatz zu den IR- und UV-Spektren erlauben die NMR-Spektren eine klare Strukturzuordnung. Die starke Abschirmung von H^a durch zwei benachbarte Carbonylgruppen macht die chemische Verschiebung von $\delta = 3.7$ –3.9 ppm verständlich. Die fehlenden Aufspaltungen dieses Signals sprechen eindeutig für **10a**, die beiden Dubletts für **14a** bzw. **14b** und das Quadruplett für **10b**.

¹⁹⁾ A. Kirrman und C. Wakselman, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **261**, 759 (1965).

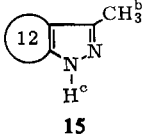
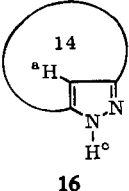
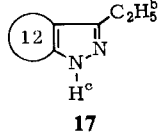
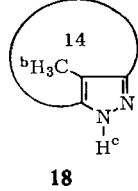
²⁰⁾ B. Eistert und W. Reiss, Chem. Ber. **87**, 108 (1954).

H^b hebt sich aus der Masse der CH₂-Signale durch die Nachbarschaft einer Carbonylgruppe deutlich heraus ($\delta \sim 2.1 - 2.5$ ppm), H^c dagegen nur schwach ($\delta \sim 1.1$ bis 1.3 ppm). Der Singulett-Charakter von H^b folgt wiederum aus **14a**, die Quadruplett-Aufspaltung aus **14b**.

Auch chemisch sind die isomeren Diketone scharf zu unterscheiden: Die Ketonspaltung mit starkem Alkali setzt aus **14a** und **14b** quantitativ Cyclododecanon frei, das naturgemäß aus **10a** und **10b** nicht entstehen kann²¹⁾. Auf gleiche Weise wurde auch die Struktur der 2-Alkyl-cyclotetradecandione-(1.3) der Tab. 1 ermittelt. Die entsprechenden Pyrazolderivate bestätigen die bisherigen Schlußfolgerungen (Tab. 3).

Im Isomerenpaar **15** und **16** verfügt nur **16** über ein „aromatisches“ Proton ($\delta = 5.91$ ppm). Im Isomerenpaar **17** und **18** lassen die Aufspaltungen der Signale keinen Zweifel an der richtigen Zuordnung.

Tab. 3. Charakteristische Eigenschaften der von den isomeren Diketonen abgeleiteten Pyrazole

				
	15	16	17	18
Schmp.	63–65°	150–151°	70–80° (Glas)	137°
λ_{\max} [m μ] (ϵ) (Hexan)	221 (4740)	212 (4690)	223 (4490)	222 (4315)
Äquiv.-Gew. Gef. (Ber.)	222 (220.4)	219 (220.4)	234 (234.4)	235 (239.2)
¹ H-NMR-Signale δ (ppm) (in CDCl ₃)	H ^a — H ^b 2.18 Singul. H ^c *) 10.69	5.91 — 8.33	— $\sim 2.65^a$ 9.88	— 2.00 Singul. 7.70
*) konzentrationsabhängig, gemessen in	0.58 <i>m</i> Lös.	0.24 <i>m</i> Lös.	0.44 <i>m</i> Lös.	0.49 <i>m</i> Lös.
a) Multipllett infolge Überlagerung von α -Ring-CH ₂ -Signalen.				

Die glatte Pyrazolbildung macht verständlich, daß die besprochenen Diketone mit ihren Enolformen **19** und **20** im Gleichgewicht stehen²²⁾ und damit neben der Eisen(III)-chlorid-Reaktion auch Kupferkomplexe geben. Dabei unterscheidet sich das Isomerenpaar **10a** und **14a** deutlich in der Farbe des Eisen(III)-komplexes sowie des Kupferkomplexes und der UV-Absorption (Tab. 2).

Sowohl **19** als auch **20** liegen als H-Chelate vor, da sich das NMR-Signal der OH-Gruppe als konzentrationsunabhängig erweist. Der hohe Enolgehalt²³⁾ von **20** (R = H) erscheint zunächst verblüffend. Der 14gliedrige Ring gibt jedoch genügend

²¹⁾ XVI. Mitteil.: S. Hünig und H.-J. Buysch, Chem. Ber. **100**, 4010 (1967), nachstehend.

²²⁾ Die Anordnung der Doppelbindung im Ring von **19** ist willkürlich.

²³⁾ A. Kirrmann und C. Wakselman finden nach der gleichen Methode 95% Enol (Privatmitteil. vom 24. 2. 1966).

Tab. 4. NMR-Vergleich der Enolgehalte der Isomeren **19** und **20** in Deuteriochloroform

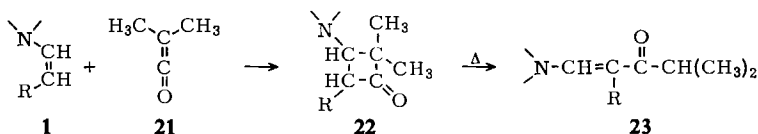
R	δ (ppm)	% Enol ^{*)}	R	δ (ppm)	% Enol ^{*)}
CH ₃	16.98 (OH)	26	H	5.70 (R) 15.2 (OH)	91 ²³⁾
C ₂ H ₅	17.0 (OH)	~6%	CH ₃	1.95 (R) 16.64 (OH)	~10%

^{*)} Gleichgewichtswert nach 14tägigem Ausruhen der Lösungen. $\pm 5\%$ Fehlerbreite.

Raum für ein planares *cis*-Enol-chelat, so daß zu dessen Ausbildung weniger Rotationsfreiheitsgrade eingefroren werden müssen als im Falle von **19** (R = CH₃) (Tab. 4). Daß R = C₂H₅ in **19** den Enolgehalt so stark senkt, war nicht zu vermuten. Dagegen ist die drastische Abnahme an Enolgehalt in **20** durch Einbau von R = CH₃ durchaus zu erwarten. Hier addiert sich die Wirkung einer 2-Alkylsubstitution in 1,3-Diketonen²⁴⁾ und die Raumbeanspruchung der Methylgruppe im 14gliedrigen Ring.

C. Grenzen der Ringerweiterung

Wie eingangs vermerkt, isomerisieren die 1-Amino-cyclobutanon-(3)-Derivate **3** leicht zu *zwei* isomeren Acyl-enaminen (**4** und **5**). Besitzt jedoch das eingesetzte^{7b)} bzw. in situ erzeugte⁹⁾ Keten kein β -H-Atom mehr, wie z. B. Dimethylketen (**21**), so öffnet das Cyclobutanon-Derivat **22** den Ring ausschließlich zu **23**, d. h. zwischen den C-Atomen, welche die Aminogruppe bzw. die beiden Alkylgruppen tragen⁶⁻⁹⁾.



23 besitzt also die Struktur des aus **1** erwarteten Acyl-enamins. Die gleiche Regel gilt auch für die Acylierung des Enamins **7** bzw. des reaktiveren 1-Pyrrolidino-cyclododecens-(1) mit **21**: Arbeitet man mit Isobutyrylchlorid/Triäthylamin in siedendem Benzol, d. h. unter Bedingungen, unter denen das Cyclobutanon-Derivat **22** synthetisiert wurde⁹⁾, so scheiden sich 96% Triäthylammoniumchlorid ab. Die Reaktionslösung zeigt vor der Aufarbeitung scharfe Banden bei 1745 und 1708/cm, die vom intermediären Cyclobutanon-Derivat oder dimeren Dimethylketen⁹⁾ (1745 und 1715/cm) stammen können. Destillation des Hydrolysenproduktes führt zu einem einheitlichen Diketon, dem die Struktur eines 2-Isobutyryl-cyclododecanons (**24**) zugeschrieben werden muß. Dafür spricht bereits der Befund, daß 2,2-Dimethyl-cyclo-tetradecandion-(1.3) (**25**), welches in eindeutiger Weise durch Methylierung von **10b**

²⁴⁾ Vgl. die analogen Verhältnisse beim Acetylaceton: J. L. Burdett und M. T. Rogers, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2105 (1964). Deutung: G. Allen und R. A. Dwek, J. chem. Soc. [London] **1966**, 161.

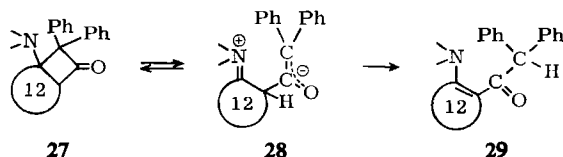
entsteht, mit **24** nicht identisch ist (Tab. 5). Während UV- und IR-Spektren lediglich mit den postulierten Strukturen im Einklang stehen, bestätigen die $^1\text{H-NMR}$ -Signale durch Lage, Aufspaltung und Intensität die getroffene Zuordnung.

Tab. 5. Charakteristische Eigenschaften der Diketone **24**–**26**

	24	25	26
Schmp.	44–46°	71–73°	86–88°
λ_{max} [$m\mu$] (ϵ)	303 (244)	305 (84)	305 (294)
CH_2Cl_2			
n-Heptan	300 (196)		300 (382)
CO-Frequenzen [cm^{-1}] ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$)	1696, Schulter bei 1723	1699, Schulter bei 1724	1699 1725
$^1\text{H-NMR}$ - Signale δ (ppm) (CDCl_3)	<p>H^a 2 Dubletts zentr. bei 3.92 ($J = 3$ Hz) [1H]</p> <p>H^b Septett bei 2.70 ($J = 7$ Hz) [1H]</p> <p>H^c Dublett bei 1.07 ($J = 7$ Hz) [6H]</p>	<p>—</p> <p>fallen in das Multiplett der Ringprotonen</p>	<p>2 Dubletts zentr. bei 3.95 ($J = 3$ Hz) [1H]</p> <p>Singulett bei 5.23 [1H]</p> <p>7.24 [10H]</p>
FeCl_3 -Reaktion (methanol. Lös.)	langsam blauviolett	keine Reaktion	langsam blauviolett

In siedendem Äther als Lösungsmittel nimmt die Acylierung den gleichen Verlauf. Auch unter diesen milderen Bedingungen ist eine intermediäre Cycloaddition von Dimethylketen an das Enamin anzunehmen. Das wesentlich reaktionsträgere Diphenylketen addiert sich nämlich an das Enamin **7** ($n = 12$) in Benzol bei Raumtemperatur bereits in wenigen Minuten. Nach der Hydrolyse liegt auch hier nur das „normale“ Acylierungsprodukt **26** vor. Die Struktur folgt wie bei **24** vor allem aus Lage und Intensität der H^a - und H^b -Signale (Tab. 5). Die starke chemische Verschiebung von H^b ist für Benzhydrylwasserstoff charakteristisch (Benzhydrylchlorid $\delta = 6.12^{25}$), Diphenyllessigsäure $\delta = 5.02$ ppm).

Man kann einwenden, daß in diesem Falle die Addition des Ketens über die zwitterionische Stufe **28** hinweg sofort zum Acyl-enamin **29** führt. Tatsächlich gelang es



²⁵⁾ Varian-Katalog von NMR-Spektren, Vol. 1, No. 176 (1962).

bisher nicht, das Cycloaddukt **27** nachzuweisen, auch wenn die Reaktion zwischen Enamin **7** und Diphenylketen in Heptan bei 0° direkt im IR-Spektrum verfolgt wurde. Obwohl unter diesen Bedingungen das Diphenylketen erst im Laufe einer Stunde verbraucht wird, tritt keine intermediäre Bande bei $\approx 1775/\text{cm}$ auf, die dem Cycloaddukt entspricht. Vermutlich stabilisieren die beiden Phenylgruppen das Enolat-Ion **28** so stark, daß die Prototropie zu **29** dem Ringschluß zu **27** den Rang ablauft.

Unser aufrichtiger Dank gilt dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen/Rhein, für die großzügige Förderung unseres Arbeitsprogrammes.

Beschreibung der Versuche

Analytische Methoden: Schmp. nach Kofler, Schmp. (R) im Röhrchen, jeweils korrigiert. UV-Spektren: Cary 14 Spektrophotometer, IR-Spektrum: Infracord 137 (Perkin-Elmer) und Beckman IR 10, ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60.

Bestimmung enolisierbarer β -Diketo-Gruppen: Die Substanz wird in ca. 20–25 ccm Pyridin (über KOH und CaH₂ gekocht, von CaH₂ abdestilliert) gelöst, das gegen Azoviolett vorneutralisiert ist, und dann unter Stickstoff und Rühren mit einem Magnetrührer unter Verwendung einer Glaskalomel-Meßkette (vorquellen in Pyridin!) mit 0.1 *n* Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung titriert. Die Potentialkurven zeigen am Äquivalenzpunkt einen gut auswertbaren Sprung. Die Faktorstellung wird mit Benzoesäure vorgenommen.

Die Bestimmungsmethode liefert zu niedrige Werte in Anwesenheit einer Alkoxy-carbonylgruppe, die wahrscheinlich zu einem Teil verseift wird (Korksäure-diäthylester wurde nachweislich teilweise verseift). Andererseits findet sie eine Grenze bei den hochmolekularen β -Diketonen. Die Abweichungen vom berechneten Wert wachsen mit dem Molekulargewicht.

Derivate der enolisierbaren 1.3-Diketone

a) *Kupferkomplexe:* Zur methanolischen Lösung der β -Diketone (ca. 200 mg in 30 ccm Methanol) werden langsam unter Umschwenken und Erwärmen auf ca. 40° mehrere ccm einer gesättigten, methanolischen *Kupferacetat*-Lösung gegeben. Der beim Abkühlen ausfallende *Cu-Komplex* wird nach 1 Stde. abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Falls erforderlich, kann mitgefallenes *Cu-Acetat* durch Auskochen mit wenig Äthanol entfernt werden. Ausbeuten meist quantitativ. Wird der Komplex aus einem Reaktionsansatz gefällt, so muß er durch Umkristallisation aus wenig Chloroform, Benzol oder Chlorbenzol gereinigt werden.

b) *Pyrazolderivate:* 500 mg (200 mg) β -Diketon in 15 ccm Äthanol werden mit 2 ccm (1 ccm) 100proz. *Hydrazinhydrat* und 2 Tropfen konz. *Schwefelsäure* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die noch warme Lösung wird mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und im Kühlschrank (notfalls einige Tage) und u. U. durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Aus wenig Äthanol farblose Kristalle (70–90%).

Acylierung des Cyclododecanons (11, n = 12) in Anlehnung an Hauser¹⁵⁾ über das Natrium-enolat 12 (n = 12): Zu einer aus 13 g *Natrium* frisch bereiteten Suspension von *Natriumamid* in 300 ccm Äther²⁶⁾ tropft man unter Rühren und Stickstoff in 15 Min. bei Raumtemp. 54 g (0.3 Mol) *Cyclododecanon* in 75 ccm Äther (starke NH₃-Entwicklung!), vertreibt durch

²⁶⁾ C. R. Hauser, F. R. Swamer und J. T. Adams, *Organic Reactions*, Vol. VIII, Chapter 3, John Wiley & Sons, New York 1954.

mehrstdg. Einleiten von Stickstoff die Hauptmenge des Ammoniaks, tropft unter Rühren mit Stickstoff möglichst schnell, aber durch Kühlen unter 10° haltend, 0.1 Mol *Monocarbonsäure-* bzw. 0.05 Mol *Dicarbonsäuredichlorid* in 10 ccm Äther zu, rührt noch 15 Min. im Eisbad und weitere 15 Min. bei Raumtemp., gießt dann auf 200 g Eis und gibt unter kräftigem Rühren bis zu einem geringen Überschuß 4 *n* HCl zu. Die Phasen werden getrennt, die vereinten wäßr. Phasen mit Natronlauge neutralisiert, dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die vereinten Auszüge über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand destilliert. Ergebnisse:

a) *2-Acetyl-cyclododecanon (14a)* (Tab. 2): Ausb. 7.51 g (34%) vom Sdp._{0.1} 110–120°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 32–34°.



b) *2-Propionyl-cyclododecanon (14b)* (Tab. 2): Ausb. 7.17 g (30%) vom Sdp._{0.5} 125–130°. Nach Reinigung über den Cu-Komplex wird aus Petroläther umkristallisiert (0°). Schmp. 37–38°.



c) *2-Benzoyl-cyclododecanon (14c)*: Ausb. 17.7 g (62%) vom Sdp._{0.1} 170–175°. Aus Methanol Schmp. 100–101°. Misch-Schmp. mit dem Enaminprodukt 100–101°. IR-Spektrum übereinstimmend.

d) *2-Methoxycarbonyl-cyclododecanon (14d)*: Ausb. 7.35 g (30%) vom Sdp._{0.01} 100–107°. Potentiometrisch nicht titrierbar. IR-Spektrum entspricht dem Äthylester der Lit.²⁷⁾

Acylierung des 1-Morpholino-cyclododecens-(1) (7, n = 12)

1-Morpholino-cyclododecen-(1): In einem 1-l-Zweihalskolben mit KPG-Rührer und Wasserabscheider wird bei Ausschluß von Luftfeuchtigkeit ein Gemisch von 122 g (0.66 Mol) *Cyclododecanon*, 116 g *Morpholin* (1.33 Mol) (über KOH getrocknet und destilliert), 300 ccm Toluol (über Na getrocknet) und 10 g *KSF* (saurer Montmoril-Ionit-Katalysator der Südchemie, München) unter Rühren zu kräftigem Sieden erhitzt. An der abgeschiedenen wäßr. Phase läßt sich der Fortgang der Reaktion verfolgen. Nach ca. 95 Stdn. läßt man auf ca. 50° abkühlen, saugt rasch vom Katalysator ab und gibt sofort einen Spatel voll feingemahlenen Calciumhydrid zu der klaren, hellbraunen Lösung. Toluol und Morpholin werden i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende braune, viskose Öl i. Vak. destilliert. (Destillationsapparatur für Festsubstanzen!) Sdp._{0.05} 90–110° *Cyclododecanon*, Sdp._{0.05} 125 bis 130°, 130–135 g (77–80%) *Morpholinocyclododecen*.

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}$ (251.2), Gehalt an Enamin: 97% (durch Titration mit 0.1 *n* HCl gegen Bromphenolblau). Das rohe Enamin mit 2–5% *Cyclododecanon* kann ohne weiteres in die Acylierungsreaktion eingesetzt werden. Noch zweimal destilliert: n_D^{20} 1.5150; UV (Hexan): λ_{max} 221 m μ ($\epsilon = 8900$).

Allgemeine Acylierungsmethode: Zu einem Gemisch von 35.0 g (0.13 Mol) rohem (ca. 96proz.) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)*, 14.2 g (0.14 Mol) *Triäthylamin* (über KOH getrocknet, mit Na unter Rückfluß gekocht, destilliert und über Na aufbewahrt), das sich in einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Thermometer, KPG-Rührer, Tropftrichter mit Druckausgleich und einer Stickstoffzuleitung befindet, werden bei 0° Badtemp. in ca. 2 Stdn. 9.3 g (0.10 Mol) *Säurechlorid* in 20 ccm Chloroform unter Rühren zutropft. Man entfernt das Eisbad, läßt mehrere Stdn. bei Raumtemp.iterrühren und gibt zu dem meist hellgelben Reaktionsgemisch 80–100 ccm Chloroform und 120 ccm 2.5 *n* HCl. Unter kräftigem Rühren

²⁷⁾ S. J. Rhoads, J. C. Gilbert, A. W. Decora, T. R. Garland, R. J. Spangler und M. J. Urbigit, *Tetrahedron* [London] **19**, 1625 (1963).

bei Raumtemp. wird unter Stickstoff 5 Stdn. (Propionylchlorid) bis 24 Stdn. (Stearoylchlorid) hydrolysiert. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und fünfmal mit Wasser bis zum pH 6 gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden mit Natronlauge auf pH 6 abgestumpft und zweimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösungen hinterlassen beim Eindampfen das rohe *Diketon* als ein hellrotes, dickflüssiges Öl, das destilliert wird (Dest.-Apparatur für Festsubstanzen!). Nach einem Vorlauf von Cyclododecanon geht das *Diketon* über.

a) 2-Äthoxycarbonyl-cyclododecanon (14e)

Da Triäthylamin mit Chlorameisensäure-äthylester stabile Addukte bildet²⁸⁾, werden 2 Moläquiv. *Enamin* eingesetzt²⁹⁾. Aus 5.45 g *Chlorameisensäure-äthylester* Ausb. 2.55 g (20%), Sdp._{0.15} 122–126° (Lit.²⁶⁾: Sdp.₃ 155–157°. IR-Spektren übereinstimmend mit dem in l. c.²⁶⁾ angegebenen sowie mit dem von 14d.

b) 2-Benzoyl-cyclododecanon (14c): Aus 14.1 g *Benzoylchlorid* Ausb. 17.7 g (62%), Sdp._{0.1} 170–175°. Aus Methanol Schmp. 100–101°. IR: 1700, 1665, 1580–1590/cm.



c) 2-Substituierte Cyclotetradecandione-(1.3) (10, n + 2 = 14) (vgl. Tab. 1; Ausbeuten bezogen auf eingesetztes Säurechlorid R–CH₂COCl):

-cyclotetradecan- dion-(1.3)	% Ausb. Sdp./Torr	Schmp. (R) ^{a)} Solvens	Summenformel (Mol.-Gew.) Äquiv.-Gew. b)	Analyse	
				Ber. Gef. C	H
2-Methyl- ^{c)} (10b)	77 138–142°/0.3	36–38° Petroläther, 0°	C ₁₅ H ₂₆ O ₂ (238.2) 236	75.57 75.62	10.99 10.82
2-Butyl- ^{c)} (10c)	85 157–163°/0.3	39–41° Methanol	C ₁₈ H ₃₂ O ₂ (280.3) 278	77.07 77.07	11.51 11.33
2-Decyl- ^{c)} (10d)	85 195–200°/0.2	58–59° Essigester	C ₂₄ H ₄₄ O ₂ (364.4) 351	79.05 79.22	12.17 12.16
2-Hexadecyl- ^{c)} (10e)	76 217–220°/0.06	62–63° Essigester	C ₃₀ H ₅₆ O ₂ (448.5) 435	80.27 80.76	12.59 12.38
2-Methoxycarbonyl- methyl- (10f)	65 135–140°/0.4	95–96° Methanol, 0°	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ (296.3) 291	68.91 68.93	9.53 9.58
2-[5-Äthoxycarbonyl- pentyl]- ^{d)} (10g)	83 160–195°/0.5	49° Äthanol	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ (365.3) 363	72.01 72.13	10.49 10.37

a) Nach zweifachem Umkristallisieren.

b) Durch Titration (s. o.) gefundenes Äquivalentgewicht.

c) Nur 50% des Rohproduktes wurden destilliert, der Rest für weitere Reaktionen reserviert (siehe folgende Mittel).

d) Halber Ansatz.

d) 1-Morpholino-2-methyl-cyclotetradecen-(1)-on-(3) (9, n = 12, R = CH₃): Zu 35.0 g (0.13 Mol) 1-Morpholino-cyclododecen-(1) und 26.4 g (0.26 Mol) Triäthylamin in 10 ccm Chlo-

²⁸⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 985, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

²⁹⁾ J. Szmuskowicz, Advances in Organic Chemistry, Vol. 4/1, S. 57, Interscience Publishers, New York 1963.

reform werden während 1 Stde. 12.1 g (0.13 Mol) *Propionylchlorid* in 20 ccm Chloroform getropft. Nach 5stdg. Rühren und Stehenlassen über Nacht werden die leichtflüchtigen Produkte im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit 100 ccm Äther ausgekocht. Dabei bleiben 18.3 g ($\approx 100\%$) *Triäthylammoniumchlorid* zurück. Aus der eingedampften Ätherlösung destillieren bei 143–163°/0.02 Torr 17.1 g (40%) eines viskosen gelben Öles über. Aus Petroläther fallen bei -15° allmählich 3.5 g (8%) farblose Kristalle vom Schmp. 83–86° an.

$C_{19}H_{33}NO_2$ (307.4) Ber. C 74.22 H 10.82 N 4.56

Gef. C 74.08 H 10.39 N 4.55 Mol.-Gew. 310 (osmometr. in Benzol)

IR (KBr): 1680, 1630/cm (stark). UV (n-Heptan): 307 m μ ($\epsilon = 4860$), 225 (Schulter). NMR (CCl_4): s $\delta = 1.82$ ppm (CH_3^b), t 4.30 (H^a , $J = 7.5$ Hz).

c) *2-Isobutyryl-cyclododecanon* (**24**): Zur siedenden Lösung von 27.2 g (0.12 Mol) *1-Pyrrolidino-cyclododecen-(1)*³⁰⁾ und 24.8 g (0.75 Mol) *Triäthylamin* in 70 ccm Benzol tropft man innerhalb 1 Stde. 15.4 g (0.145 Mol) *Isobutyrylchlorid* in 70 ccm Benzol. Nach 15stdg. Rückflußkochen saugt man 19.1 g (96%) gebildetes *Triäthylammoniumchlorid* von der dunkelroten Lösung ab, hydrolysiert und arbeitet nach der allgemeinen Vorschrift auf. Bei 117–134°/0.02 Torr gehen 6.5 g (22%) einer halbfesten Substanz über, deren IR-Spektrum sie als rohes **24** ausweist. 5.2 g Harz als Destillationsrückstand. Zweimalige Tieftemperatur-Umkristallisation aus Petroläther liefert 710 mg (2.4%) **24** vom Schmp. 44–46°. $FeCl_3$ -Reaktion tritt erst nach 20 Min. mit einer blauvioletten Färbung ein.

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.4) Ber. C 76.14 H 11.18 Gef. C 75.99 H 11.02

f) *2-Diphenylacetyl-cyclododecanon* (**26**): Zu 4.10 g (21 mMol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* in 50 ccm Benzol werden bei Raumtemp. innerhalb 20 Min. 5.32 g (21 mMol) *Diphenylketen*³¹⁾ in 50 ccm Benzol getropft. Bereits nach Beendigung des Zutropfens ist die intensive Enamin-IR-Bande verschwunden, und das Spektrum ändert sich nicht mehr. Nach 15 Min. Rückflußkochen hydrolysiert man 15 Min. mit 45 ccm 4*n* HCl und arbeitet die Benzolphase wie üblich auf. Aus dem anfallenden Öl scheiden sich 2.59 g (42%) **26** vom Schmp. 84–86° beim Versetzen mit Methanol als farblose Kristalle ab. Aus Methanol/Äthanol 2.35 g (38%) farblose Kristalle vom Schmp. 86–88°. Mit $FeCl_3$ tritt erst nach 20 Min. eine blauviolette Färbung auf.

$C_{26}H_{32}O_2$ (376.5) Ber. C 82.95 H 8.57 Gef. C 83.39 H 8.72

Alkylierung von Cyclotetradecandionen-(1.3)

a) *2,2-Dimethyl-cyclotetradecandion-(1.3)* (**25**): Zur Suspension von 0.3 g (12 mMol) *Natriumhydrid* in 7 ccm wasserfreiem Dimethylformamid gibt man vorsichtig 2.24 g (9 mMol) *2-Methyl-cyclotetradecandion-(1.3)* (**10b**). Unter Aufschäumen bildet sich ein voluminöser Niederschlag. Man setzt 4.0 g *Methyljodid* in 4 ccm DMF zu. Nach 36 Stdn. bei Raumtemp. wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die gelbliche Reaktionslösung dann mit 50 ccm Wasser versetzt, mit 2*n* Essigsäure angesäuert und mehrfach mit Petroläther ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge hinterlassen beim Abdampfen i. Vak. 2.0 g (84%) eines langsam kristallisierenden Öles. Aus Petroläther ($25^\circ \rightarrow -10^\circ$) 0.6 g farblose Prismen vom Schmp. 71–73°.

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.4) Ber. C 76.14 H 11.17 Gef. C 75.95 H 10.81

³⁰⁾ M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5400 (1959).

³¹⁾ L. I. Smith und H. H. Hoehn, Org. Syntheses Coll. Vol. 3, 356 (1955).

b) *2-Butyl-cyclotetradecandion-(1.3)* (10c): Wie voranstehend werden 0.15 g (6 mMol) *Natriumhydrid* in 3 ccm DMF mit 1.12 g (5 mMol) *Cyclotetradecandion-(1.3)* (10a) und anschließend mit 1.00 g (5 mMol) *n-Butyljodid* versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung (s. o.) hinterläßt die Petrolätherphase 1.40 g (100%) eines langsam kristallisierenden Öles. Aus Petroläther (25° → 0°, verlustreich) 0.42 g (30%) vom Schmp. 37–39°. Misch-Schmp. mit dem aus Enamin 7 + Caproylchlorid erhaltenen Produkt (s. o.): keine Depression, IR-Spektren übereinstimmend. Desgleichen sind die Pyrazole aus beiden Produkten identisch (Schmp. 68–70°, Misch-Schmp. 68–70°, IR-Spektren, Äquiv.-Gewichte).

$C_{18}H_{36}N_2$ (276.2) Äquiv.-Gew. Gef. 278

[274/67]