

Siegfried Hünig und Helmut Hoch¹⁾

Synthesen mit Enaminen, XVIII²⁾

Acylierungen und Cycloadditionen an makrocyclischen Enaminen und Acyl-enaminen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 3. März 1972)

1-Morpholino-cyclododecen-(1) (**1**) reagiert mit Carbonsäurechloriden bzw. Ketenen in Abhängigkeit von deren Struktur zum 2-Acyl-enamin **3** sowie zum Enaminoenolester **6** und/oder über **2** + 2-Cycloaddukte **4** zu 1-Morpholino-cyclotetradecenonen **5**. Dipolare Zwischenstufen **15** werden wahrscheinlich gemacht. Phenylisocyanat und -isothiocyanat liefern mit **1** die normalen Acylderivate **26** und **27**, Sulfen die Cycloaddukte **30–32**. Die neu synthetisierten makrocyclischen Enaminoketone **5**, **36–38** reagieren in Abhängigkeit von der Ringgröße, den 2-Substituenten und dem Partner als vinyloge Säureamide oder als Enamine. Sie bilden mit Sulfen δ -Sultone (**42**, **43**) bzw. Vierringsulfone (**41**), mit Keten und Diketen α -Pyrone (**44**, **48**), mit dimerem Methylketen γ -Pyrone (**49**).

Syntheses with Enamines, XVIII²⁾

Acylation and Cycloadditions to Macrocyclic Enamines and Acylenamines

1-Morpholinocyclododec-1-ene (**1**) reacts with carboxylic acid chlorides or ketenes, depending on their structures, to form 2-acylenamines **3** or enaminoenol esters **6** and/or, via **2** + 2-cycloadducts (**4**), 1-morpholinocyclotetradecenones **5**. Dipolar intermediates (**15**) are probably involved. Phenylisocyanate or -isothiocyanate give with **1** the normal acyl derivatives **26** and **27**, sulfenes give the cycloadducts **30–32**. The newly synthesized macrocyclic enamino-ketones **5**, **36–38** react — depending on the ring size, the substituent in the 2-position, and the co-reactant — as vinylogous acid amides or as enamines. They form δ -sultones (**42**, **43**) or 4-membered ring sulfones (**41**) with sulfenes, α -pyrones (**44**, **48**) with ketene and diketene, and γ -pyrones (**49**) with dimeric methyl ketene.

Wie aus den vorangehenden Mitteilungen^{2–4)} ersichtlich, reagiert 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (**1**) mit geeigneten Carbonsäurechloriden **2** nach zwei Richtungen: Auf Weg A entstehen die normalen Acyl-enamine⁵⁾ **3**, die sich zu den Enamino-enol-

¹⁾ Aus der Dissertation *H. Hoch*, Univ. Würzburg 1968, sowie unveröffentlichte Versuche von Mai 1968 bis Mai 1969.

²⁾ XVII. Mittel.: *S. Hünig* und *H. J. Buysch*, Chem. Ber. **100**, 4017 (1967).

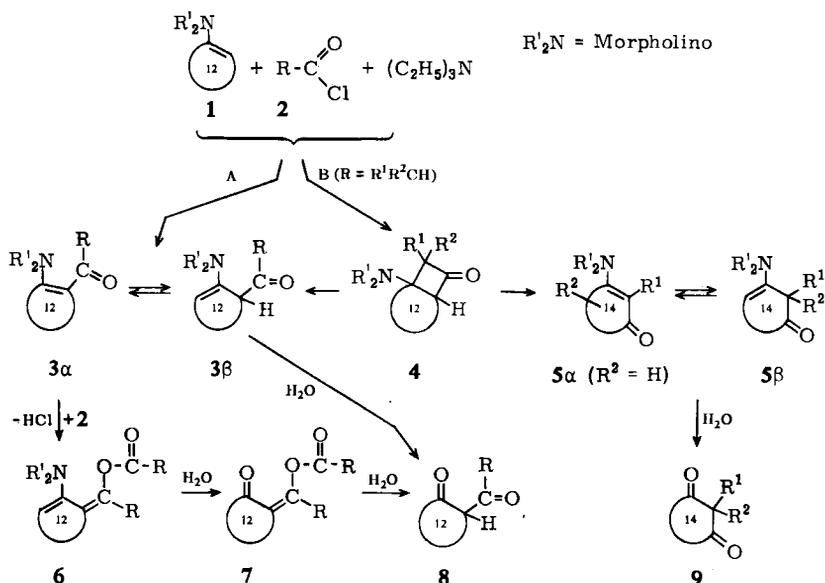
³⁾ XVI. Mittel.: *S. Hünig* und *H. J. Buysch*, Chem. Ber. **100**, 4010 (1967).

⁴⁾ XV. Mittel.: *S. Hünig*, *H. J. Buysch*, *H. Hoch* und *W. Lendle*, Chem. Ber. **100**, 3996 (1967); vorläufige Mittel.: *H. J. Buysch* und *S. Hünig*, Angew. Chem. **78**, 145 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 128 (1966).

⁵⁾ ^{5a)} Vgl. den Übersichtsartikel „Acylierung von Enaminen“, *S. Hünig* und *H. Hoch*, Fortschr. chem. Forsch. **14**, 235 (1970); ^{5b)} *A. G. Cook* (Herausgeber), Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions, M. Dekker, New York und London 1969.

estern⁵⁾ **6** weiter acylieren lassen. Auf Weg B werden die instabilen Cycloaddukte⁵⁾ **4** durchschritten, die sich zu **3** und/oder unter Ringerweiterung⁵⁾ zu Amino-cyclo-tetradecenonen **5** isomerisieren. **3**, **5** und **6** werden meist direkt der Hydrolyse unterworfen und als ihre Carbonylderivate **7**, **8**⁶⁾ und **9**⁶⁾ isoliert. Die auf Weg B gebildeten Produkte können nur entstehen, wenn das Säurechlorid **2** zunächst in das entsprechende Keten verwandelt wird, da nur dieses das Enamin **1** zum intermediären Cycloaddukt **4** acylieren kann. Ob bei den auf Weg A erzeugten „normalen“ Acyl-enaminen **3** ebenfalls das Keten oder aber das Säurechlorid im Spiele ist, muß von Fall zu Fall geprüft werden⁷⁾.

Die vorliegende Mitteilung beschreibt weitere Beispiele für die Acylierung des Enamins **1** sowie das reaktive Verhalten der makrocyclischen Enaminoketone **5**.



R, R¹, R² vgl. S. 2200.

A. Reaktionen mit 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (**1**)

1. Acylierung unter Ausschluß von Ketenen

Carbonsäurechloride, die zur Ketenbildung unfähig sind, acylieren Enamine in normaler Weise⁵⁾. So entstehen aus **1** und Chlorameisenester die 2-Oxo-cyclododecan-carbonester **8a**⁴⁾ und **8b**⁴⁾ sowie mit Benzoylchlorid das 2-Benzoyl-cyclododecanon **8c**⁴⁾. Ganz entsprechend liefert Cinnamoylchlorid **8d** oder den Enolester **7d** (R = C₆H₅CH=CH—), ohne daß Additionen an die Doppelbindung des Säurechlorids^{5,8)} beobachtet werden. Entsprechende Acylierungen — bis zum Enolester — erleiden

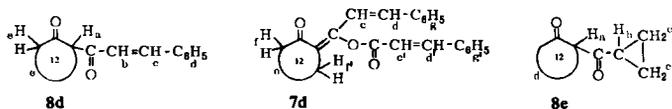
⁶⁾ Die ausführlich untersuchte Keto-Enol-Tautomerie dieser 1,3-Diketone (S. Hünig und H. Hoch, Liebigs Ann. Chem. **716**, 68 (1968)) kann hier außer Betracht bleiben.

⁷⁾ ^{7a)} S. Hünig und H. Hoch, Chem. Ber. **105**, 2216 (1972), nachstehend; ^{7b)} H. Hoch und S. Hünig, Chem. Ber. **105**, (1972), im Druck.

⁸⁾ P. W. Hickmott und J. R. Hargreaves, Tetrahedron [London] **23**, 3151 (1967).

vom Cyclohexanon⁹⁾, -heptanon^{9c)} und -octanon^{9c)} abgeleitete Enamine durch Benzoylchlorid. Enolester entstehen jedoch grundsätzlich auch mit Carbonsäurechloriden, die Ketene bilden können⁵⁾. Da aus Cyclopropancarbonsäurechlorid kein Keten entsteht¹⁰⁾, muß die Bildung von **8e** ebenfalls hier eingereicht werden.

Tab 1. Charakteristische Eigenschaften der Diketone **8d** und **e** sowie des Enolesters **7d**



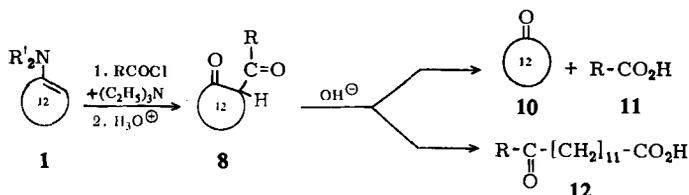
	8d	7d	8e
Schmp.	108–109°	136–137°	50–52°
IR (cm ⁻¹)	3020 w 1705 (Schulter 1690) s 1650 s 975 m (KBr)	3060 w 1720 s 1667 s 1620 m (KBr)	1698 (Schulter bei 1718) 1580 (0.05 m Lösung in C ₂ Cl ₄)
λ _{max} in nm (ε) (Dioxan)	284 (19220) 204 (9040) Schulter 208 nm	294 (38950) (Schulter bei 303 und 317) 224 (18820); 215 (19350)	
¹ H-NMR δ (ppm) (CDCl ₃)	H _a 2 Dubletts zentriert bei 4.02 (J _{AX} + J _{BX} = 14 Hz) ⁶⁾ H _b , H _c (AB-Quart.) 6.74 und 7.62 (J = 16 Hz) H _d 7.4 m; H _e 1.4 m	H _{g,g'} 7.42 m H _{c,d,c',d'} 2 AB-Quart. bei 7.95, 6.66 (J = 16 Hz) bei 6.96 (2. Teil) (teilweise verdeckt) (J = 8 Hz) H _e 1.33; 1.4 m; H _{f,f'} 2.8 m	H _a 2 Dubletts zentriert bei 3.96 ⁶⁾ (J _{AX} + J _{BX} = 14.5 Hz) H _b 2.5 m überlagert von H _d H _c 0.99 m H _d 1.35 m H _{Enol} 17.0 ⁶⁾

Die angegebenen Strukturen stehen völlig im Einklang mit den physikalischen Daten der Tab. 1. Außerdem liefert die Spaltung von **8** mit Alkali^{3,4)}, die sowohl zu **10** + **11** als auch zu **12** führen kann, große Mengen Cyclododecanon (**10**), das gaschromatographisch bestimmt wurde. Der z. T. recht erhebliche Einfluß der Gruppierung R in **8** auf das Verhältnis der konkurrierenden Spaltungen spiegelt zwar die bekannte Regel wider, nach der bei der Säurespaltung von 1,3-Diketonen vorwiegend die stärkere Carbonsäure entsteht¹¹⁾ (geringe Ausbeute an **10** aus **8d**, **f** und **h**), doch sind sterische Effekte zweifellos mit im Spiele.

⁹⁾ ^{9a)} R. Helmers, Diplomarbeit, Univ. Marburg 1961; ^{9b)} R. Helmers, Acta chem. scand. **19**, 2139 (1965); ^{9c)} R. Jacquier und G. Maury, Bull. Soc. chim. France **1967**, 320.

¹⁰⁾ H. M. Walborsky, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4962 (1952); J. L. E. Erickson, F. E. Collins und B. L. Owen, J. org. Chemistry **31**, 480 (1966).

¹¹⁾ W. Bradley und R. Robertson, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2356; vgl. W. M. Kutz und H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4036 (1930).



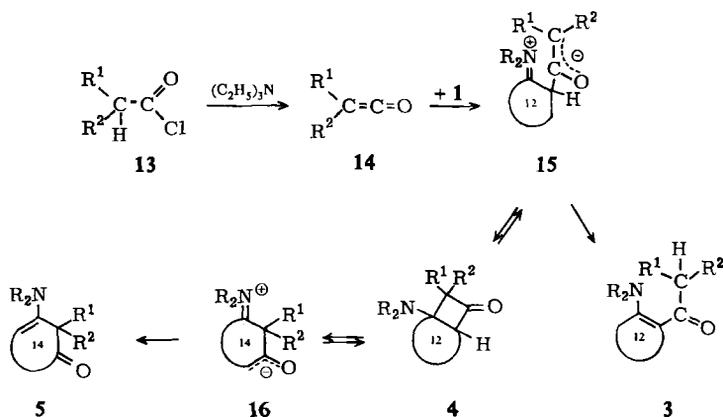
8	a ⁴⁾	b ⁴⁾	c ⁴⁾	d	e	f ⁴⁾	g ⁴⁾	h
R	OCH ₃	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH=CH	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_2\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{F} \end{array}$
% 10	-	-	98 ²⁾	58	73	60 ²⁾	100 ²⁾	42

8	i ⁴⁾	j ⁴⁾	k ⁴⁾	l	m
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(p)
% 10	95 ²⁾	80 ²⁾	77 ²⁾	97	81

R'₂N = Morpholino

2. Acylierung über intermediäre Ketene

Da unter den angewandten Reaktionsbedingungen — Zutropfen der Säurechloride zu einer Lösung von Enamin und Triäthylamin in Chloroform (eventuell Äther) — die Säurechloride **13** erwiesenermaßen Ketene bilden, die sich an Aldehyd-enamine zu Aminocyclobutanonen addieren^{5, 12)}, sollte auch die Reaktion zwischen **1** und **13**



	a ⁴⁾	b ⁴⁾	c ⁴⁾	d	e	f ⁴⁾	g ⁴⁾	h
R ¹	H	H	H	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
R ²	H	CH ₃	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(p)	C ₆ H ₅	CH ₃	F

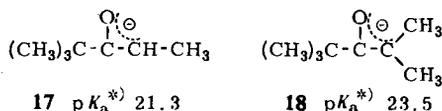
R₂N = Morpholino

¹²⁾ G. Opitz, M. Kleemann und F. Zimmermann, *Angew. Chem.* **74**, 32 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 51 (1962); G. Opitz und M. Kleemann, *Liebigs Ann. Chem.* **665**, 115 (1963), vgl. auch G. Opitz und F. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **662**, 178 (1963).

über die Ketene **14** ablaufen. Tatsächlich entstehen aus den Säurechloriden **13a, b, c** über die nachweisbaren Cycloaddukte **4a, b, c** fast ausschließlich die Enaminketone **5a, b, c**, die zu den entsprechenden Cyclotetradecandionen **9** hydrolysieren. Die isomeren 2-Acyl-cyclododecanone müssen daher im Falle von **8i, j** und **k** auf anderem Wege synthetisiert werden⁴⁾.

Umso erstaunlicher ist es, daß die intermediären Ketene **14d–g** „normal“ zu **3d–g** reagieren, wie die Strukturermittlung der nach Hydrolyse resultierenden Diketone **8l** und **m** (Tab. 2) sowie **8f** und **g**⁴⁾ zeigt. Dennoch könnte auch hier in einer kinetisch kontrollierten Reaktion zunächst das Cycloaddukt **4** angereichert werden, das sich dann zu **3** öffnen müßte. Auf Grund von literaturbekannten Analogien^{5,12)} ist dies zumindest für das 2,2-Dimethyl-cyclobutanon **4** zu erwarten. Die beiden Methylgruppen erhöhen nämlich die thermische Beständigkeit des 1-Amino-cyclobutanon-(3)-Systems sehr stark und zwingen ihm zugleich eine Öffnungsrichtung auf, die **4g** in **3g** verwandeln müßte^{5,12)}. Dennoch ist **4g** nicht nachweisbar⁴⁾. Auch mit Diphenylketen (**14f**) ist das Cycloaddukt **4f** nicht nachzuweisen, selbst wenn **14f** in Substanz eingesetzt wird⁴⁾. Es ist bemerkenswert, daß auch die monosubstituierten Ketene **14d** und **e** nicht zu **4d** bzw. **e** führen.

Dieses Verhalten bestätigt die früher geäußerte Ansicht⁴⁾, daß die Cycloaddition nicht synchron, sondern zweistufig über den Dipol **15** verläuft, dessen Ringschluß zu **4** mit der Protomerie zu **3** konkurriert. Die 2 + 2-Cycloaddition zum Cyclobutanon muß also nicht, wie vermutet^{13a)}, der einleitende Schritt für die Folgereaktionen sein. Für 1-Dialkylamino-isobutene und die Ketene **14f** und **g** ist die zweistufige Cycloaddition, die hier ohne konkurrierende Protomerie erfolgt, inzwischen gesichert^{13b)}. Mit **14g** und dem gleichen Enamin läuft sehr wahrscheinlich ein Teil der Cycloaddition synchron ab^{13c)}. Dieser Reaktionsweg wird von unseren Beispielen offensichtlich nicht beschränkt¹⁴⁾. Die Ursache für die unterschiedliche Tendenz der Ketene **14a–c** einerseits und **14d–g** andererseits zur Cycloaddition an das Enamin **1** ist bisher ungeklärt. Da eine erhöhte Lebensdauer des Zwitter-Ions **15** die Protomerie zu **3** begünstigen sollte, kommt als bestimmender Faktor die thermodynamische Stabilität des Enolats im Dipol **15** in Frage. Dieses Argument ist zweifellos für **15d–f** im Vergleich zu **15a–c** einleuchtend, da Arylgruppen die Enolatstruktur mesomer stabilisieren und somit der Ringschluß zu **4** gegenüber der Protomerie des Dipols **15** zum Acyl-enamin **3** (oder dessen Enol) benachteiligt wird. Diese Begründung versagt aber für **15g**, da



*) Des zugehörigen Ketons¹⁵⁾.

¹³⁾ ^{13a)} L. A. Feiler und R. Huisgen, Chem. Ber. **102**, 3428 (1969); ^{13b)} R. Huisgen, P. Otto und L. A. Feiler, Angew. Chem. **80**, 759 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 737 (1968); R. Huisgen, L. A. Feiler und P. Otto, Chem. Ber. **102**, 3444 (1969); ^{13c)} R. Huisgen und P. Otto, J. Amer. chem. Soc. **91**, 5922 (1969).

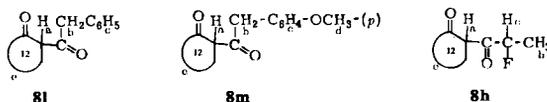
¹⁴⁾ Die polare Ringöffnung (vgl. Lit.¹³⁾) ist für die hier diskutierten Addukte nicht selbstverständlich. Beweisende Versuche liegen jedoch inzwischen vor^{7b)}.

¹⁵⁾ H. D. Zook, W. L. Kelly und I. Y. Posey, J. org. Chemistry **33**, 3477 (1968).

der Enolatrest in **15g** eindeutig instabiler sein muß als in **15b** oder **c**, wie der Vergleich mit den Enolat-Ionen **17** und **18** lehrt¹⁵⁾. **15g** sollte sich also erst recht zum Cycloaddukt **4g** stabilisieren und nicht, wie beobachtet, zum Acyl-enamin **3g**.

Um zu prüfen, ob etwa der räumliche Bau des Enamins **1** die Cycloaddition mit β - β -disubstituierten Ketenen verhindert, wurde versucht, durch Austausch einer Methylgruppe gegen Halogen ein disubstituiertes Keten mit erhöhter Elektrophilie und damit geringerer Enolatstabilität für den Aufbau des intermediären Dipols **15** einzusetzen. Tatsächlich ist mit Fluor-methyl-keten (**14h**) im ätherischen Reaktionsansatz eine geringe Menge Cycloaddukt **4h** eindeutig nachzuweisen (IR: 1780/cm). Dennoch liefert die Aufarbeitung keinen Hinweis auf Ringerweiterung (z. B. zu **9h**). Die Struktur der Produkte läßt sich durch ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektroskopie und Alkalisplaltung absichern: Das isolierte Acyl-enamin besitzt die „normale“ Struktur **3h**. Demzufolge bildet das bei saurer Hydrolyse entstehende Diketon **8h** einen Kupferkomplex, dessen graugrüne Farbe bereits auf ein 2-Acyl-cyclododecanon hinweist⁶⁾. Hydrolysiert man den gesamten Acylierungsansatz, so wird der gleiche Kupferkomplex isoliert, aus dem das Diketon **8h** je nach Bedingungen als Keto- oder Enolform anfällt, die sich langsam in die Ketoform umwandelt¹⁶⁾. Da das vermutete Ringerwei-

Tab. 2. Charakteristische Eigenschaften der Diketone **8l**, **m** sowie **h**



	8l	8m	8h
Schmp.	69–70°	52–53°	52–53° ^{a)}
ν CO (cm ⁻¹)	1698 (Schulter bei 1724)	1698 (Schulter bei 1725)	1725
Lösung in C ₂ Cl ₄)	1600	1615	1700
¹ H-NMR δ (ppm) (CDCl ₃)			
H _a ^{b)}	zentriert bei 3.97	zentriert bei 3.95	m zentriert bei 4.22
H _b	3.76 s	3.68 s	dd bei 1.43 ($J_{H_b-H_c} = 7$ Hz; $J_{H_b-F} = 24$ Hz) (teilweise verdeckt) ^{c)}
H _c	7.36 m	AB-Quart. 7.16, 6.88 ($J = 9$ Hz) H _d 3.78 s	Dubl. von Quadrupletts bei 4.98 ($J_{H_c-H_b} = 7$ Hz; $J_{H_c-F} = 49$ Hz)
H _e	1.28 m, 1.44 m α -CH ₂ 2.4 m	1.25 m, 1.4 m α -CH ₂ 2.3 m	1.3 m α -CH ₂ 2.6 m
Enol-H	16.9 ^{d)}	17.0 ^{d)}	17.1 ^{d,e)}

a) Vgl. exp. Teil.

b) Die H_a-Resonanzen treten in Form zweier Dubletts auf. $J_{AX} + J_{BX} = 14$ Hz.

c) Signal mit der gleichen Aufspaltung und mit geringerer Intensität etwa 0.01 ppm nach höherem Feld verschoben.

d) Von Proben, die etwas Enolform enthalten.

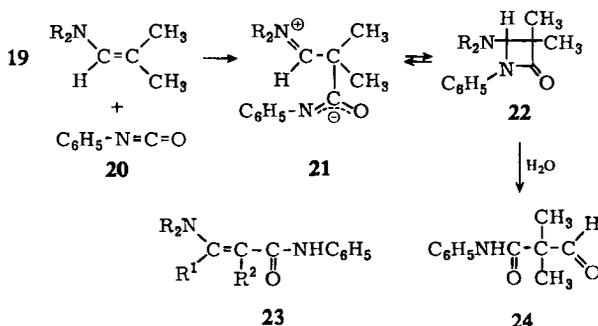
e) In Deuterioaceton bei 90 MHz gemessen.

16) Vgl. das analoge Verhalten von 2-Acetyl-cyclododecanon⁶⁾.

terungsprodukt **9h** keinen Kupferkomplex bilden kann, wurden von den eingedampften Mutterlaugen ein ^{19}F -NMR-Spektrum aufgenommen, ohne jedoch einen Hinweis auf **9h** zu finden.

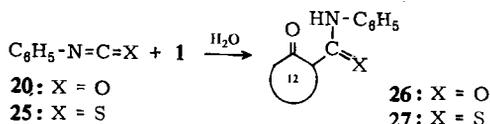
3. Addition von Heterocumulenen

Phenylisocyanat (**20**) eignet sich als Partner für Cycloadditionen an elektronenreiche Olefine¹⁷⁾. So entstehen mit Aldehyden-Enaminen Cycloaddukte, sobald deren β -Stellung voll substituiert ist, z. B. **22**^{18,19)}. Die Reaktion verläuft über den nachgewiesenen Dipol **21**^{5,20)}. Das Addukt spaltet bei der Hydrolyse zu **24** auf^{18,19)}. Sobald das Enamin über β -ständigen Wasserstoff verfügt, sind trotz starker Variation



der Reaktionspartner nur lineare Addukte (z. B. **23**) zu fassen. Es ist aber a priori nicht auszuschließen, daß auch in diesen Fällen ein Cycloaddukt durchlaufen wird, das bei geeigneter Enaminkomponente „anomal“ aufspalten könnte.

Die Versuche mit dem Enamin **1** und Phenylisocyanat (**20**) entscheiden gegen diese Möglichkeit: Selbst bei 0° in Heptanlösung tritt die charakteristische IR-Bande der Cycloaddukte vom Typ **22** bei $1730-1750/\text{cm}$ ^{18,19)} nicht auf. Außerdem isoliert man nach der Hydrolyse das normale Derivat **26** bzw. beim Einsatz von Phenylisothio-



cyanat (**25**) das Derivat **27**. Damit schließt sich das makrocyclische Enamin **1** dem Verhalten der von Cyclopentanon und Cyclohexanon abgeleiteten Enamine an^{5,21)}.

¹⁷⁾ H. Ulrich, *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*, Vol. 9 der Serie Organic Chemistry, Academic Press, New York und London 1967.

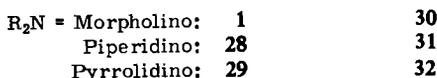
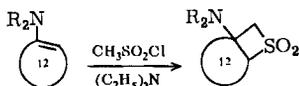
¹⁸⁾ M. Perelman und S. A. Mizsak, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4988 (1962).

¹⁹⁾ G. Opitz und J. Koch, *Angew. Chem.* **75**, 167 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 152 (1963).

²⁰⁾ A. K. Bose und G. Mina, *J. org. Chemistry* **30**, 812 (1965).

²¹⁾ ^{21a)} G. A. Berchtold, *J. org. Chemistry* **26**, 3043 (1961); ^{21b)} S. Hünig, K. Hübner und E. Benzing, *Chem. Ber.* **95**, 926 (1962); ^{21c)} S. Hünig und K. Hübner, *Chem. Ber.* **95**, 937 (1962); ^{21d)} R. Fusco, G. Bianchetti und S. Rossi, *Gazz. chim. ital.* **91**, 825 (1961).

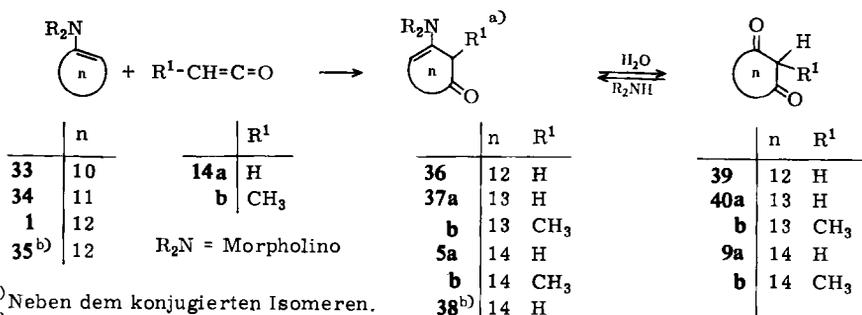
In situ erzeugtes Sulfen addiert sich an **1**, **28** und **29** mit etwa 40% Ausbeute zu den stabilen Cycloaddukten **30–32**, die denen der Sechsringenamine entsprechen^{17, 22)}.



B. Synthese und Reaktionen makrocyclischer Enaminoketone

1. Synthese und allgemeine Eigenschaften

Wie früher schon gezeigt⁴⁾, sind aus dem Enamin **1** und intermediärem Keten **14 b** das Enaminoketon **5b** sowie 2-Methyl-cyclotetradecandion **9b** präparativ zugänglich.

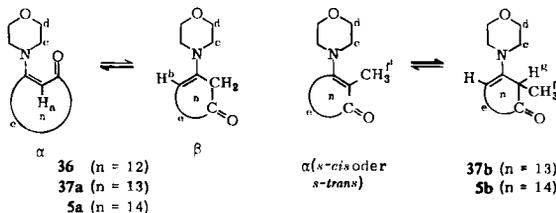


Sogar die beiden nächstniedrigen ringhomologen Enamine **33–35** reagieren mit den Ketenen **14** unter Ringerweiterung, eine bequeme Methode, um die anderenorts⁶⁾ ausführlich beschriebenen Cyclandione-(1.3) **39** und **40a, b** zu gewinnen. Als primäre Reaktionsprodukte lassen sich die Enaminoketone **5a, b** und **36–38** destillativ isolieren. Für die Gewinnung der kristallinen Enaminoketone kann es zweckmäßiger sein, diese umgekehrt aus Morpholin und dem Cyclandion durch azeotropen Wasserentzug zu synthetisieren.

Die physikalischen Eigenschaften der Enaminoketone stehen im Einklang mit der angenommenen Struktur. Allerdings sind, wie Tab. 3 zeigt, statt der bisher verwendeten Registrierformeln für **36**, **37a** und **5a** *s-cis*-Konfigurationen abzubilden. Die Zuordnung stützt sich auf die IR-Banden bei 1655 und 1540/cm, die nach umfangreichen Untersuchungen, insbesondere von *Dabrowski* und *Kamienska-Trela*^{5, 23)} der *s-cis*-CO-Streckschwingung und der gekoppelten C=C-Streckschwingung zukommen. Für **37b** und **5b** ist diese Zuordnung unsicher, sie wird aber für **5b** durch die Reaktionen (s. u.) nahegelegt.

²²⁾ G. Opitz und H. Adolph, *Angew. Chem.* **74**, 77 (1962), *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 113 (1962); G. Stork und I. J. Borowitz, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 313 (1962).

²³⁾ J. Dabrowski und K. Kamienska-Trela, *Spectrochim. Acta* **22**, 211 (1966).

Tab. 3. Charakteristische Eigenschaften der Enaminoketone **36**, **37a**, **b** und **5a**, **b**

	36	37a	5a	37b	5b
Schmp.	52–54°	35–38°	45–47°	Sdp. _{0.05} 151–153° (Rohprod.)	83–86° ⁴⁾
UV	308	308	307	304	317
λ_{\max} in nm (ϵ) (Dioxan)	(17910)	(20800)	(21500)	(1260) 225 (5290)	(4860) 209 (4660) Schulter bei 225 nm
IR (cm^{-1}) (C_2Cl_4)	1655 (m) 1540 (s)	1655 (m) 1540 (s)	1655 (m) 1540 (s)	1700 (s) 1630 (m)	1700 1560 breit
$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) (in C_2Cl_4 1 m)	H_a 5.26 s H_b nicht sichtbar H_c 3.7 m H_d 3.2 m H_e 1.2 m H_f — H_g —	H_a 5.28 s H_b nicht sichtbar H_c 3.7 m H_d 3.3 m H_e 1.3 m	H_a 5.17 s H_b nicht sichtbar H_c 3.8 m H_d 3.3 m H_e 1.3 m	— 4.43 t ($J = 7$ Hz) 3.6 m 2.7 m 1.3 m 1.2 d (f') ($J = 7.5$ Hz) 3.4 q ($J = 7.5$ Hz)	— 4.47 t ($J = 7.5$ Hz) 3.6 m 2.7 m 1.3 m 1.82 s verdeckt durch H_c
α [%] in C_2Cl_4	88 ± 10	80 ± 10	85 ± 10	25 ± 10	57 ± 10

Die UV-Maxima bei ~ 310 nm kommen dem vinylogenen Carbonamidssystem ($\lambda_{\max} \sim 300$ nm, $\epsilon \sim 1 - 5 \cdot 10^4$ ²⁴⁾) der konjugierten α -Form zu. Der starke Abfall von ϵ beim Übergang von **5a** zu **36** muß einer Ringverdrillung zugeschrieben werden und nicht einem Ausweichen in die unkonjugierte β -Form. Es fehlt nämlich die typische Enaminbande ($\lambda_{\max} \sim 225$ nm, $\epsilon \sim 8 \cdot 10^3$ ²⁴⁾). Erst beim Einbau einer 2-Methylgruppe (**5b**, **37b**) baut sich diese kürzerwellige Bande auf Kosten der längerwelligeren auf. Diesem Verhalten entspricht das NMR-spektroskopisch bestimmte Gleichgewicht: Danach liegen **5a**, **36** und **37a** vorwiegend als konjugierte α -Form vor, während bei den 2-Methylderivaten — insbesondere bei **37b** — die unkonjugierten β -Formen vorherrschen.

2. Reaktionen mit Sulfen

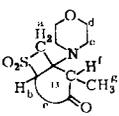
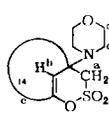
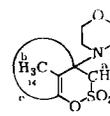
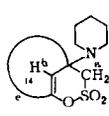
Das in situ aus Methansulfchlorid und Triäthylamin erzeugte Sulfen reagiert nicht nur mit Enaminen²¹⁾ unter 1.2-Addition (s. o.), sondern auch mit Enaminoketonen unter 1.4-Addition zu γ,δ -ungesättigten β -Amino- δ -sultononen²⁵⁾.

²⁴⁾ Eine ausführliche und kritische Spektrendiskussion der Acyl-enamine und Acyl-enamino-ester findet sich bei G. Opitz und E. Tempel, Liebigs Ann. Chem. **699**, 74 (1966).

²⁵⁾ A. Gandini, P. Schenone und G. Bignardi, Mh. Chem. **98**, 1518 (1967).

In **5a**, **b** und **38** ist der makrocyclische Ring bereits genügend groß — in **5b** selbst bei Anwesenheit einer 2-Methylgruppe —, um aus der konjugierten α -Form heraus 1.4-Addition zu den δ -Sul-tonen **42a**, **b** und **43**, einer neuen Klasse von 1.3-Ansa-Verbindungen, zu erlauben. **37b** dagegen verhält sich als Enamin und liefert das Vierring-sulfon **41**.

Tab. 4. Charakteristische Eigenschaften der Sulfen-Addukte **41**—**43**

				
	41	42a	42b	43
Schmp.	156—158°	124—126°	158—159°	129—131°
IR (cm ⁻¹) (KBr) ^{a)}	1710 s C=O	1689 m C=C	2960 m 1670 w C=C	2805 w 1680 m C=C
	1300 s 1110 s	1360 s 1150—1120 s 900, 830 m 545 m	1360 s 1165—1110 s 558 m	1370 s 1150—1140 s 915, 820 m 555 m
¹ H-NMR δ (ppm) (CDCl ₃)	H _a 4.2, 3.8 (<i>J</i> = 13 Hz) H _b 3.4 m H _c 3.7 m H _d H _d , H _f + α -CH ₂ 3.0 m H _e H _e 1.2 s ^{c)} H _e 1.3 m	3.5, 3.1 (<i>J</i> = 14 Hz) 5.2 s 3.7 m 2.5 m 1.4 m	3.1, 3.7 (<i>J</i> = 15 Hz) 1.7 s 3.6 m 2.6 m 1.4, 1.3 m	3.5; 3.0 (<i>J</i> = 13.5 Hz) 5.1 s 2.4 m H _d und H _e : 1.5 und 1.4 m

^{a)} Bezüglich der Zuordnung der IR-Banden vgl. Lit.⁵⁾

^{b)} Die H_a-Signale treten in der Form eines AB-Quartetts auf.

^{c)} 2. Signal des Dubletts verdeckt vom H_e-Signal.

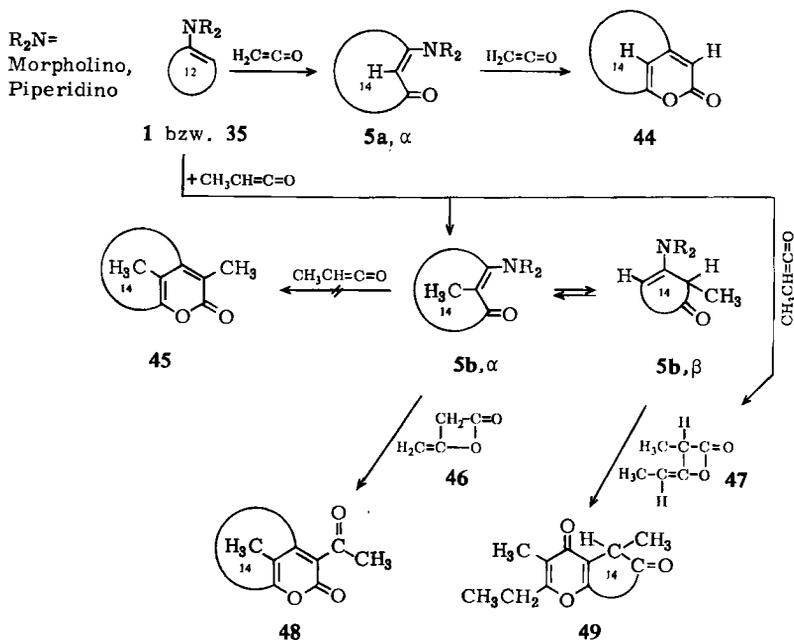
3. Reaktionen mit Ketenen und Diketenen

Das Enaminoketon **5a**, α reagiert mit Keten in einer 4 + 2-Cycloaddition zu dem α -Pyrone **44**. Die Reaktion wird, ausgehend vom Enamin **35**, mit 2 Mol Säurechlorid und 3 Mol Triäthylamin in einem Zuge durchgeführt²⁶⁾.

Versucht man, die gleiche Reaktionsfolge auf das Enamin **1** und Propionsäurechlorid/Triäthylamin zu übertragen, so erzeugt das intermediäre Methylketen zwar das Enaminoketon **5b**, α , die erwartete Folgereaktion zum α -Pyrone **45** bleibt jedoch aus. Das isolierte Produkt erweist sich vielmehr als γ -Pyrone **49**. Die unter den Reaktionsbedingungen zu erwartende Ketendimerisierung²⁷⁾ verläuft hier also rascher als die Addition an **5b**, das mit **47** in seiner unkonjugierten Form als Enamin reagiert.

²⁶⁾ Die Bildung von α -Pyrone aus Enaminen und überschüssigem Keten ist bekannt⁵⁾; G. A. Berchtold, G. R. Harvey und G. E. Wilson, J. org. Chemistry **26**, 4776 (1961). Die Ausbeuten liegen wegen Neben- und Folgereaktionen hier wie dort bei 10—20%.

²⁷⁾ W. E. Hanford und J. C. Sauer, Org. Reactions, Vol. III, Kap. 3, John Wiley and Sons, New York 1946.



Die postulierte Reaktionsfolge läßt sich leicht bestätigen: Erhitzt man **5b** und **47**²⁸⁾ in Substanz, bis die charakteristischen IR-Banden des Diketens praktisch verschwunden sind (etwa 1 Stde. bei 100°), so isoliert man das gleiche γ -Pyrone **49**, wie aus **1** und Methylketen. Diese Bedingungen machen es wahrscheinlich, daß bei der „Eintopfreaktion“ $1 \rightarrow 5b \rightarrow 49$ sich der letzte Schritt erst bei der destillativen Aufarbeitung des Ansatzes abspielt.

Die Bildung von γ -Pyrone aus Diketen (**46**) und Enaminen unter primärer C-Acylierung ist bekannt^{5,29)}. Sie vollzieht sich in gleicher Weise am Enamin **1**. Das entstehende γ -Pyrone **50** (Tab. 5) ist isomer mit dem α -Pyrone **44**.

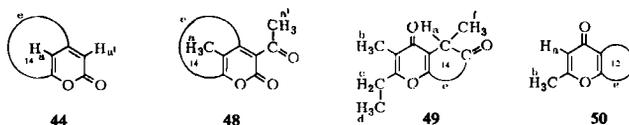
Erstaunlicherweise verläuft die Reaktion zwischen **5b** und Diketen (**46**) unter den gleichen Bedingungen völlig anders: Man isoliert das α -Pyrone **48**. Diketen hat also offenbar die konjugierte α -Form von **5b** unter O-Acylierung und nachfolgendem Ringschluß angegriffen. **44** und **48** sind neuartige 1.3-Ansaverbindungen.

Die ausgeprägte dirigierende Wirkung der Diketenkomponente ist bemerkenswert, denn es fehlen bereits in den Rohprodukten von **48** und **49** die spektroskopischen Signale der isomeren Pyrone.

Die getroffenen Strukturzuordnungen der Pyrone beruhen auf den spektroskopischen Daten der Tab. 5. α -Pyrone sind durch Banden bei ~ 300 nm sowie 1752 und 1716/cm charakterisiert, die sich deutlich von denen der γ -Pyrone bei 245 nm sowie

²⁸⁾ Spektroskopische Eigenschaften von **47** vgl. P. G. Farnum, J. R. Johnson, R. E. Hess, T. B. Marshall und B. Webster, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5191 (1965).

²⁹⁾ S. Hünig, E. Benzing und K. Hübner, Chem. Ber. **94**, 486 (1961).

Tab. 5. Charakteristische Eigenschaften der Pyrone **44** und **48** – **50**

	44	48	49	50
Schmp. (aus Methyl- cyclohexan)	97–98°	84–85°	132–133°	85–86°
UV	297	324	259	251
λ_{\max} in nm (ϵ)	(6500)	(7260)	(10675)	(11230)
(Dioxan)	220		224	216
	(2400)		(9925)	(9500)
IR (cm^{-1})	3090 w	1710 s	1700 s	3060 w
(KBr)	1720 s	1620 m	1654 s	1660 s
	1645 s	1530 s	1610 s	1610,
	1555 s		1370, 1185	1590 s
			1175–1012 m	
$^1\text{H-NMR}$	$\text{H}_a; \text{H}_{a'}$ 6.03 s	H_a 2.1 s	H_a 4.0 q	H_a 6.0 s
δ (ppm)	5.93 s	$\text{H}_{a'}$ 2.5 s	($J_{af} = 7.5$ Hz)	
(CDCl_3)	$\alpha\text{-CH}_2$ 2.5 m	$\alpha\text{-CH}_2$ 2.6 m	H_b 1.96 s	H_b 2.2 s
			H_c und $\alpha\text{-CH}_2$ 2.6 m	$\alpha\text{-CH}_2$ 2.5 m
	H_e 1.7–1.3 m	H_e 1.2 m	H_e 1.4 m	H_e 1.4 m
			H_f Signale in	
			H_e 1.5, 1.4,	
			1.2, 1.0	
Ausb.	10%	23%	14%	24%

1678 und 1657/ cm absetzen³⁰). Im γ -Pyrone **49** gibt sich die unkonjugierte Carbonylgruppe durch eine zusätzliche Bande bei 1700/ cm zu erkennen. Sie läßt sich leicht zur Bildung eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons heranziehen, in dem die Bande bei 1700/ cm erwartungsgemäß erloschen ist. Die Jodoformreaktion von **48** bestätigt die formulierte Acetylgruppe.

Alle NMR-Daten sind widerspruchsfrei den angegebenen Strukturen zuzuordnen.

Wir danken Herrn Dr. D. Scheutzw für die Aufnahme der ^{19}F -NMR-Spektren sowie Herrn W. Brenninger für die Durchführung der Versuche mit Fluorpropionsäurechlorid.

Außerdem gilt unser aufrichtiger Dank dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen/Rhein, für die großzügige Förderung dieses Forschungsprogrammes.

³⁰) A. I. Scott, Interpretation of the UV-Spectra of Natural Products, S. 140, Pergamon Press, Oxford 1964; C. N. R. Rao, Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, S. 233, Academic Press, New York und London 1963.

Beschreibung der Versuche

Analytische Methoden: Schmp. nach Kofler und im Röhrchen (Apparat nach Büchi), jeweils korrigiert. UV-Spektren: Cary-14-Spektrophotometer, IR-Spektren: Infracord 137 (Perkin-Elmer) und Beckman IR 10, ^1H -NMR-Spektren: Varian A 60, ^{19}F -NMR-Spektren: Bruker 90 MHz.

Molekulargewichte: Osmometrisch in Benzol, bestimmt mit einem Hewlett-Packard-Dampfdruckosmometer.

Bestimmung schwacher Basen durch Titration mit Perchlorsäure/Eisessig gegen Kristallviolett³¹⁾.

Die analytische Gaschromatographie wurde mit dem Varian Aerograph 550 mit FID, Kol 1/8 in \times 5 ft, SE 30 (5%), durchgeführt. Die Ofentemperatur betrug stets 140° und die N_2 -Flußgeschwindigkeit 25 ccm/Min. Die Methode der quantitativen Bestimmung des Cyclododecanons (10) nach alkalischer Spaltung der Diketone wurde früher eingehend beschrieben³⁾.

Allg. Acylierungsmethode der 1-Morpholino-cycloalkene-(1): Ein Dreihalskolben (250 bis 500 ccm) mit Rührer, Thermometer sowie Tropftrichter mit Druckausgleich und aufgesetztem T-Stück mit Blasenähler wird in ein Eisbad eingestellt und mit N_2 gefüllt. In den mit *Enamin*, *Triäthylamin* (oder einer anderen tertiären Hilfsbase) und Solvens beschickten Kolben wird bei 0° unter Rühren in 1–2 Std. das im Solvens gelöste *Säurechlorid* getropft. Nach 5 stdg. Rühren und Stehenlassen über Nacht unter Stickstoff werden y ccm $4 n \text{ HCl}$ während 30 Min. bei 0° zugetropft und die Mischung 3 Std. bei Raumtemp. gerührt. Die abgetrennte wäbr. Phase wird mit NaHCO_3 auf pH \sim 5 gebracht und dreimal mit Solvens ausgeschüttelt. Die vereinigten, neutral gewaschenen, organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Das zurückbleibende, meist gelbliche bis rötliche Öl läßt sich auf verschiedene Art aufarbeiten:

a) Das Produkt kann direkt durch Lösen in einem geeigneten Solvens ausgefällt werden (erleichtert durch Anreiben und/oder Ausfrieren).

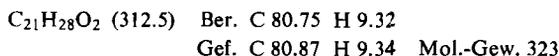
b) Das Öl kann in vielen beschriebenen Fällen zunächst destillativ (i. Vak.) gereinigt werden, dabei bleiben rote Polymerisationsprodukte zurück, und ein Hauptteil des nicht umgesetzten Enamins kann als Cyclanon-Vorlauf abgetrennt werden.

c) Es kann direkt, oder nach der Destillation, in Methanol gelöst (bei den verwendeten Ansätzen etwa 50–60 ccm) und mit einer kalt gesättigten, methanolischen (bzw. wäbr.-methanolischen) Kupferacetat-Lösung in der Wärme (etwa 40°) versetzt werden. Der nach 1–3 Std. ausgefallene Niederschlag (auch Einstellen der Lösung in den Kühlschrank ist manchmal anzuraten) wird abfiltriert, gut mit Methanol gewaschen und getrocknet. Die Zersetzung des trockenen Kupferkomplexes, gegebenenfalls aus Chlorbenzol oder Chloroform umkristallisiert, erfolgt mit ca. 4–6 $n \text{ HCl}$. Das freigesetzte β -Diketon wird mit Äther aufgenommen. Die saure wäßrige Phase wird auf pH \sim 5 abgestumpft und nochmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden gewaschen und getrocknet. Nach Abziehen des Solvens i. Vak. bleibt das β -Diketon meist sehr rein zurück.

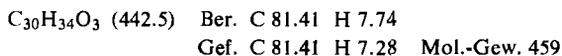
2-Cinnamoyl-cyclododecanon (8d): Zu 12.7 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (1) und 15.2 g (0.15 Mol) *Triäthylamin* in 60 ccm Äther tropft man innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Std. 8.33 g (0.05 Mol) *Zimtsäurechlorid* in 100 ccm Äther. Nach Hydrolyse mit 90 ccm $4 n \text{ HCl}$

³¹⁾ P. C. Markunas und J. A. Riddick, *Analytic. Chem.* **23**, 337 (1951).

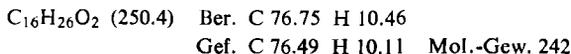
bleibt ein gelborangefarbenes, kristallisierendes Öl zurück, das mit Methanol versetzt wird. Nach Aufkochen und Filtrieren kristallisieren beim Abkühlen 2.35 g (15%) rohes **8d** vom Schmp. 102–103°, aus Äthanol Schmp. 108–109°.



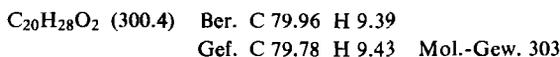
2-[1-Cinnamoyloxy-3-phenyl-allyliden]-cyclododecanon (**7d**): Zu 25.2 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (**1**) in 60 ccm Äther werden in 2 Stdn. 8.33 g (0.05 Mol) *Zimtsäurechlorid* in 100 ccm Äther getropft. Nach Hydrolyse mit 60 ccm ca. 4 *n HCl* etwa 5 Stdn. bei Eis-Temperatur erhält man ein gelborangefarbenes Öl, aus dem Methanol 4.05 g (18%) einer gelblichen Substanz (nach NMR: **7d**) abscheidet. Umkristallisation unter Zusatz von A-Kohle aus Äthanol ergibt 2.15 g (10%) farbloses, kristallines **7d** vom Schmp. 136–137° (keine Färbung mit äthanolischer FeCl_3 -Lösung).



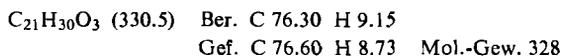
2-Cyclopropylcarbonyl-cyclododecanon (**8e**): Acylierung von 12.7 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (**1**) in 50 ccm Äther mit 5.23 g (0.05 Mol) *Cyclopropancarbonsäurechlorid* in 60 ccm Äther in Gegenwart von 15.2 g (0.15 Mol) *Triäthylamin* ergibt nach der Aufarbeitung c) 2.47 g (17%) graugrünen *Cu-Komplex*, der, nach Umkristallisieren aus Chlorbenzol, zersetzt wird. 820 mg farbloses β -Diketon **8e** vom Schmp. 50–52°.



2-Phenylacetyl-cyclododecanon (**8l**): Zu 18.9 g (0.075 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (**1**) und 25.8 g (0.20 Mol) *Äthylidiisopropylamin* in 80 ccm Äther werden 11.6 g (0.075 Mol) *Phenylacetylchlorid* in 60 ccm Äther getropft. Hydrolyse mit 90 ccm 4 *n HCl* und Aufarbeitung nach c) liefert 12.5 g (50%) graugrünen *Cu-Komplex*. Nach dessen Zersetzung liefert die Umkristallisation des rohen β -Diketons (Schmp. 63–65°) aus Äthanol 3.62 g **8l**, Schmp. 69–70°.



2-[*p*-Methoxy-phenylacetyl]-cyclododecanon (**8m**): Zu 18.9 g *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (0.075 Mol) und 25.8 g (0.20 Mol) *Äthylidiisopropylamin* in 60 ccm Benzol werden 13.9 g (0.075 Mol) *p-Methoxy-phenylacetylchlorid* in 70 ccm Benzol getropft. Hydrolyse mit 90 ccm ca. 4 *n HCl* und Aufarbeitung nach c) ergibt 9.11 g (34%) graugrünen *Cu-Komplex*. Das freigesetzte β -Diketon schmilzt bei 51–52°, nach Tieftemperaturkristallisation aus Petroläther (50–70°) Schmp. 52–53°.



Acylierung von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (1) mit 2-Fluor-propionylchlorid

a) Zur Lösung von 25.1 g (0.1 Mol) **1** und 35 ccm *Triäthylamin* in 70 ccm Äther werden 11.0 g (0.1 Mol) *2-Fluor-propionylchlorid* in 60 ccm Äther getropft. Unter Eiskühlung wird noch weitere 5 Stdn. gerührt (eine IR-Probe zeigt dann nur eine schwache Bande bei 1780/cm). Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Ammoniumsalzes wird der Äther vom Filtrat in der Kälte i. Vak. abgezogen, das zurückbleibende Öl mit ca. 70 ccm Petroläther (50–70°) versetzt und unter kräftigem Anreiben auf –78° abgekühlt. Dabei fallen nach einiger Zeit farblose Kristalle aus, die isoliert und mit kaltem Petroläther gewaschen werden. 5.85 g (18%) Rohprodukt. Aus 60 ccm Äther bei –70° 4.65 g (14%) **3h**, Schmp. 64–65°.

¹⁹F-NMR (Äther, C₆F₆ innerer Standard): Ein Dublett von Quadrupletts bei $\delta = -15.9$ ppm ($J_{\text{CH}_3\text{-F}} 24$ Hz, $J_{\text{H-F}} 49$ Hz). Danach liegt das Acyl-enamin vorwiegend in der konjugierten Form **3 α** vor. Die als doppeltes Dublett von Quartetts angedeutete Signalgruppe bei $\delta = -17.8$ könnte der nicht konjugierten Form **3 β** zukommen. Die gleiche Signalgruppe bei -21.0 ist dem Hydrolyseprodukt **8h** in der Ketoform (s. u.) zuzuschreiben.

IR (KBr): 1705, 1620 s. — UV (CH₃CN): λ_{max} 360 nm (ϵ 970), 225 (5310).

C₁₉H₃₂FNO₂ (325.5) Ber. N 4.30 Gef. N 4.42

Äquiv.-Gew. Gef. 325; Mol.-Gew. in CHCl₃ 316

Die Spaltung mit NaOH in Glykolmonomethyläther und die gaschromatographische Analyse auf Cyclododecanon³⁾ gibt nicht auswertbare Spuren an Cyclododecanon.

b) 1.64 g (5 mMol) **3h** werden in 50 ccm Äther mit 50 ccm 5 *n* HCl 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Aus der gewaschenen und getrockneten Ätherphase erhält man nach Abziehen des Solvens 1.35 g (105%) farblose Kristalle vom Schmp. 50–59°. Aus wenig Petroläther bei 0° 1.05 g (82%) 2-[2-Fluor-propionyl]-cyclododecanon (**8h**) (Ketoform) vom Schmp. 52–67° (konstant); nach einer Woche bei 40° Schmp. 52–53°, unverändertes IR-Spektrum (Nujol 1720, 1690/cm). IR (C₂Cl₄) und ¹H-NMR vgl. Tab. 2.

¹⁹F-NMR (Äther, C₆F₆ innerer Standard): Zwei ineinandergeschobene Dubletts von Quadrupletts $\delta = -20.4$ ppm ($J_{\text{CH}_3\text{-F}} 24.5$ Hz, $J_{\text{H-C-F}} 49$ Hz, $J_{\text{H}_a\text{-F}} 3.5$ Hz), -20.0 ($J_{\text{CH}_3\text{-F}} 24.5$ Hz, $J_{\text{H-c-F}} 49$ Hz, $J_{\text{H}_a\text{-F}} 3.5$ Hz).

Bei der Umwandlung der Enolform von **8h** (s. u.) in die Ketoform entsteht ein Diastereomerenpaar, welches das Auftreten von zwei gleichaufgespaltenen Signalen ähnlicher chemischer Verschiebung erklärt. Spaltung mit NaOH³⁾ liefert 43% Cyclododecanon.

c) Nach Abtrennen von **3h** aus Versuch a) wird die gelbliche Petroläther-Mutterlauge i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand in 200 ccm Äther mit 70 ccm ca. 4 *n* HCl hydrolysiert. Nach der allg. Arbeitsvorschrift c) wird vorhandenes enolisierbares β -Diketon als Cu-Komplex abgeschieden. 6.30 g (22%, berechnet auf C₃₀H₂₈F₂O₄Cu) hellgrau-grüner Cu-Chelatkomplex. Dessen Zersetzung liefert 5.30 g (22%) farbloses, viskoses Öl (A), das nach 3 Tagen bei 40° und 5 Tagen bei Raumtemp. weitgehend fest wird. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Petroläther bei 0° erhält man 940 mg (4%) farblose Nadeln vom Schmp. 74–75°, nach einer Woche Schmp. 65–73° (B) (s. u.).

A: **8h** (Enolform): IR (C₂Cl₄): 1730, 1700 (sehr schwach), 1580 sehr stark (breit), 3400/cm (breit).

¹H-NMR (CDCl₃, Bezeichnung der H-Atome siehe Tab. 2): H_b 2 Dubletts $\delta = 1.73$ und 1.32 ppm ($J_{\text{H}_b\text{-H}_c} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_b\text{-F}} = 25$ Hz), H_c 2 Quadrupletts 5.80 und 4.96 ($J_{\text{H}_b\text{-H}_c} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_c\text{-F}} = 50$ Hz), H_e ~ 1.5 m, α -CH₂ ~ 2.4 m, Enol-H 17.1.

¹⁹F-NMR (Äther, C₆F₆ innerer Standard): Ein Dublett von Quadrupletts $\delta = -16.7$ ppm ($J_{\text{CH}_3\text{-F}} 24$ Hz, $J_{\text{H-c-F}} 49$ Hz).

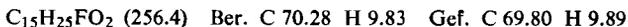
d) Die Mutterlauge des nach c) dargestellten Cu-Komplexes wird mit 2 ccm Triäthylamin versetzt. Nach Aufbewahren über Nacht werden weitere 3.3 g (12%) Cu-Komplex isoliert, der beim Zersetzen 2.80 g (11%) eines rasch erstarrenden Öls liefert, Schmp. 49–51°. Aus Petroläther Schmp. 50–51° (C).

Die Misch-Schmp. von B und C mit **8h** (Ketoform) liegen nie tiefer als der Schmp. einer einzelnen Komponente.

Die IR-Spektren von B und C stimmen über den gesamten Bereich mit dem von **8h** (Ketoform, Versuch b)) überein.

Die ^{19}F -NMR-Spektren von B und C stimmen nach Lage und Struktur der Signale ebenfalls mit dem von **8h** (Ketoform) überein. Lediglich die relative Intensität der ineinandergeschobenen Signalgruppen variiert etwas.

Spaltung mit NaOH^3 liefert aus A und C 42% *Cyclododecanon*. **8h**, B und C sind daher identisch, A ist die Enolform von **8h**.

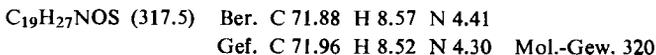


e) Die Mutterlauge aus Versuch c) wird abrotiert, der halbste Rückstand mit 100 ccm Äther aufgenommen und nach Filtrieren eingedampft. 9.2 g halbester grünlicher Rückstand, der 44% *Cyclododecanon* enthält (gaschromatographisch). ^{19}F -NMR zeigt nur Spuren einer fluorhaltigen Verbindung (**8h**).

2-Oxo-cyclododecan-carbonsäure-(1)-anilid (26): 26.8 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1) (1)* in 40 ccm Aceton werden unter äußerer Eiskühlung innerhalb von 2 Stdn. mit 11.9 g (0.1 Mol) *Phenylisocyanat* in 20 ccm Aceton versetzt. Nach 2 Tagen wird das Lösungsmittel abgezogen. Das gelbe Öl kristallisiert beim Stehenlassen an der Luft zu gelblichen, wachweichen Kristallen (beigemengt ist ein zähes, braunes Öl). Acetonitril scheidet 10.8 g (34%) bräunliche Kristalle ab, während das zähe Öl gelöst bleibt. Aus Acetonitril 6.51 g (20%) **26**, Schmp. 146–147°.

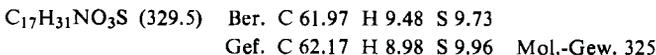


2-Oxo-cyclododecan-thiocarbonsäure-(1)-anilid (27): 13.8 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1) (1)* in 50 ccm Benzol werden innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. bei Raumtemp. mit 6.75 g (0.05 Mol) *Phenylsenföl* in 45 ccm Benzol versetzt. Aufarbeitung nach der allg. Arbeitsvorschrift a) nach Hydrolyse mit 70 ccm 4 *n HCl*. Es bleiben 15.0 g Öl zurück, das zu gelben, schmierigen Kristallen durchkristallisiert. Umkristallisation aus Petroläther (50–70°)/Essigester liefert 4.54 g (26%) hellgelbes, kristallines **27**, Schmp. 109–113°. Aus Acetonitril 2.92 g (17%) hellgelbes **27**, Schmp. 123–124°.

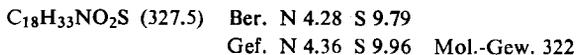


Darstellung der Cycloaddukte aus den Enaminen des Cyclododecanons und Sulfen (in situ aus Methansulfochlorid/Triäthylamin) (s. auch l. c.²²⁾): Zu 0.05 Mol *Enamin* und 0.05 Mol *Triäthylamin* in 60 ccm Äther werden bei Raumtemp. innerhalb von 2 Stdn. 0.05 Mol *Methansulfochlorid* getropft. Es wird etwa 6 Stdn. gerührt, über Nacht stehengelassen, dann vom ausgeschiedenen Triäthylammoniumchlorid abgesaugt und dieses mit Benzol zur Entfernung von mitgefallenem Sulfon ausgekocht. Von den vereinigten Filtraten wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der gelbliche, ölige Rückstand mit Methanol versetzt. Beim Anreiben kristallisieren die Sulfen-Additionsprodukte in schönen, farblosen Kristallen, deren Umkristallisation aus Methanol oder Äthanol erfolgen kann.

1-Morpholino-13-thia-bicyclo[10.2.0]tetradecan-S,S-dioxid (30): 7.01 g (42%) farbloses Produkt, Schmp. 107–108°, aus Methanol Schmp. 110–111°.



1-Piperidino-13-thia-bicyclo[10.2.0]tetradecan-S,S-dioxid (31): 7.11 g (44%) farbloses Produkt, Schmp. 88–91°, aus Methanol Schmp. 89–91°.



1-Pyrrolidino-13-thia-bicyclo[10.2.0]tetradecan-S,S-dioxid (32): 5.47 g (35%) farbloses Produkt, Schmp. 97–98°, aus Methanol Schmp. 98–100°.

$C_{17}H_{31}NO_2S$ (313.5) Ber. N 4.47 S 10.23

Gef. N 4.39 S 10.37 Mol.-Gew. 303

Allgemeine Darstellungsweise der unsubstituierten 1-Morpholino-cycloalken-(1)-one-(3) (5a, 36, 37a): Etwa 0.025 Mol *Cyclandion-(1.3)* werden mit 0.05–0.01 Mol *Morpholin* und 200 mg *p-Toluolsulfonsäure* als Katalysator in 200 ccm Toluol 2 Tage unter Rückfluß gekocht unter Verwendung einer Soxhlet-Apparatur, die genügend Molekularsieb (Merck 4 A, Perloform) zur Aufnahme des Reaktionswassers enthält. Nach dem Abkühlen werden das Lösungsmittel und überschüss. Amin i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert.

1-Morpholino-cyclotetradecen-(1)-on-(3) (5a): 6.26 g (0.28 Mol) *Cyclotetradecandion-(1.3)* liefern 3.76 g (47%) nach dem IR-Spektrum reines **5a** vom Sdp._{0.1} 176–179° (mit äthanol. $FeCl_3$ -Lösung keine Färbung). Die Verbindung kristallisiert nach einwöchigem Stehenlassen. Die Tieftemperaturkristallisation aus trockenem Petroläther (50–70°) ergibt farblose Kristalle, Schmp. 45–47°.

$C_{18}H_{31}NO_2$ (293.4) Ber. C 73.69 H 10.65 N 4.77 Gef. C 73.87 H 10.17 N 4.89

1-Morpholino-cyclododecen-(1)-on-(3) (36): 4.00 g (0.020 Mol) *Cyclododecandion-(1.3)* liefern 3.22 g eines viskosen Öls vom Sdp._{0.02} 158–160° (60%), nach dem IR-Spektrum reines **36**. Die schwer kristallisierbare Substanz wird im Aceton/Trockeneis-Bad abgekühlt und angerieben. Beim Auftauen kristallisiert sie langsam durch (Schmp. 42–45°). Tieftemperatur-Kristallisation aus Petroläther (50–70°) ergibt große, farblose Kristalle, Schmp. 52–54°.

$C_{16}H_{27}NO_2$ (265.4) Ber. C 72.41 H 10.25 N 5.28 Gef. C 72.21 H 10.04 N 5.28

1-Morpholino-cyclotridecen-(1)-on-(3) (37a): 4.55 g (0.022 Mol) *Cyclotridecandion-(1.3)* liefern 1.18 g (20%) eines hochviskosen Öls vom Sdp._{0.3} 160–165° (nach dem IR-Spektrum rohes **37a**). Durch Lösen in Petroläther (50–70°) unter Zugabe einiger Tropfen Toluol und Tieftemperatur-Kristallisation erhält man große, farblose Kristalle, Schmp. 35–38°.

$C_{17}H_{29}NO_2$ (279.4) Ber. C 73.05 H 10.45 Gef. C 73.07 H 10.26

1-Morpholino-2-methyl-cyclotridecen-(1)-on-(3) (37b): Zu 23.9 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cycloundecen-(1) (34)* und 30.3 g (0.3 Mol) *Triäthylamin* in 20 ccm Chloroform werden in 2 Stdn. 9.25 g (0.1 Mol) *Propionylchlorid* in 20 ccm Chloroform getropft. Nach 5 Stdn. Rühren und Stehenlassen der Suspension über Nacht wird mit 150 ccm Äther ausgeschüttelt (12.2 g Triäthylammoniumchlorid bleiben zurück). Bei 151–153°/0.05 Torr destillieren 4.65 g (16%) **37b** über. Eine weitere Reinigung konnte nicht mehr erfolgen.

$C_{18}H_{31}NO_2$ (293.5) Äquiv.-Gew.³¹ Gef. 298

2.14 g der öligen Substanz **37b** werden in 50 ccm Äther mit 50 ccm 4 *n HCl* hydrolysiert. Nach Aufarbeitung, wie in der allg. Arbeitsvorschrift angegeben, bleiben 1.56 g *2-Methyl-cyclotridecandion-(1.3)* (95%) zurück (NMR). Durch mehrmalige verlustreiche Tieftemperatur-Kristallisation Schmp. 60–62°.

$C_{14}H_{24}O_2$ (224.3) Ber. C 74.95 H 10.76 Gef. C 74.77 H 10.55

Umsetzung der 1-Morpholino-2-H-bzw. -2-CH₃-cycloalken-(1)-one-(3) (36, 37a, b, 5a, b) mit Sulfen (in situ erzeugt): Die cyclischen *Enaminoketone* wurden eingesetzt, wie sie durch Destillation eines Acylierungsansatzes, ohne vorherige Hydrolyse, erhalten wurden. Die so dargestellten Produkte wurden spektroskopisch auf ihre Identität geprüft (NMR, UV, IR). Durch Titration mit $HClO_4/Eisessig$ ³¹ kann bei rohen Produkten der annähernde Gehalt an Enaminoketon bestimmt werden. Umsetzung und Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Sulfen-Cycloaddukte (s. auch l. c.²⁴).

1-Morpholino-3-oxo-2-methyl-14-thia-bicyclo[11.2.0]pentadecan-S,S-dioxid (41): 6.05 g (0.02 Mol) *1-Morpholino-2-methyl-cyclotridecen-(1)-on-(3) (37b)* und 6.45 g (0.05 Mol) *Äthyl-diisopropylamin* in 50 ccm Benzol werden mit 2.30 g (0.02 Mol) *Methansulfochlorid* in 30 ccm Benzol umgesetzt. Versetzen des vom Solvens befreiten Reaktionsansatzes mit 70 ccm Methanol scheidet 2.12 g farblose Kristalle ab, Schmp. 154–155° (29%). Aus Methanol Schmp. 156–158° (ab 153° Rotfärbung der Kristalle).

$C_{19}H_{33}NO_4S$ (371.6) Ber. N 3.77 S 8.63 Gef. N 3.81 S 8.70

δ -Sulton der [*1-Morpholino-3-hydroxy-cyclotetradecen-(2)-yl*]-methansulfonsäure (**42a**): Zu 2.94 g (10 mMol) *1-Morpholino-cyclotetradecen-(1)-on-(3)* (rohes **5a**) und 2.02 g (20 mMol) *Triäthylamin* in 50 ccm Äther werden in 1 Stde. 1.15 g (10 mMol) *Methansulfochlorid* in 30 ccm Äther getropft. Versetzen des Reaktionsrückstandes mit 50 ccm Methanol und Abkühlen auf -15° scheiden 881 mg (25%) **42a** vom Schmp. 119–122° ab. Aus Methanol Schmp. 124–126°.

$C_{10}H_{33}NO_4S$ (371.5) Ber. N 3.77 S 8.63
Gef. N 3.64 S 8.55 Mol.-Gew. 376

δ -Sulton der [*1-Morpholino-3-hydroxy-2-methyl-cyclotetradecen-(2)-yl*]-methansulfonsäure (**42b**): Zu 1.54 g (5 mMol) *1-Morpholino-2-methyl-cyclotetradecen-(1)-on-(3) (5b)* und 1.01 g (10 mMol) *Triäthylamin* in 40 ccm Äther werden innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Stdn. 575 mg (5 mMol) *Methansulfochlorid* getropft. Versetzen des Reaktionsrückstandes mit Methanol scheidet 419 mg (22%) **42b** ab, Schmp. 156–157°. Aus Methanol Schmp. 158–159° (ab 153° Rosafärbung der Kristalle).

$C_{20}H_{35}NO_4S$ (385.6) Ber. C 62.30 H 9.15
Gef. C 62.48 H 9.25 Mol.-Gew. 383

δ -Sulton der [*1-Piperidino-3-hydroxy-cyclotetradecen-(2)-yl*]-methansulfonsäure (**43**): Nach Umsetzung wie bei **42a** aus 2.92 g (10 mMol) *1-Piperidino-cyclotetradecen-(1)-on-(3) (38)*. Ausb. 989 mg (27%) **43**, Schmp. 126–128°. Aus Methanol Schmp. 129–131°.

$C_{20}H_{35}NO_3S$ (369.6) Ber. C 64.99 H 9.54 S 8.68
Gef. C 64.87 H 9.13 S 8.76 Mol.-Gew. 377

4,6-Undecamethylen-pyron-(2) (44): Zu 12.5 g (0.05 Mol) *1-Piperidino-cyclododecen-(1) (35)* und 20.2 g (0.20 Mol) *Triäthylamin* in 100 ccm Äther werden innerhalb 1 Stde. 7.85 g (0.10 Mol) *Acetylchlorid* in 65 ccm Äther getropft. Nach Abfiltrieren von 14.1 g *Triäthylammoniumchlorid* destillieren aus dem dunkelroten Ätherrückstand bei 140–160°/0.01 Torr 4.72 g eines teilweise kristallisierenden Öls über. Dieses wird in 30 ccm Petroläther (50–70°) aufgenommen. Durch Ausfrieren bei -15° erhält man 1.21 g (10%) farblose Kristalle, Schmp. 94–98°. Aus Petroläther (50–70°) Schmp. 97–98°.

$C_{16}H_{24}O_2$ (248.4) Ber. C 77.37 H 9.74
Gef. C 77.81 H 9.81 Mol.-Gew. 245

3-Methyl-2-äthyl-5,6-[β -oxo- α -methyl-dodecamethylen]-pyron-(4) (49)

a) Durch „Eintropfreaktion“ aus dem Enamin und Säurechlorid: Zu 16.4 g (0.065 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1) (1)* und 30.6 g (0.30 Mol) *Triäthylamin* in 20 ccm Chloroform tropft man in 1 Stde. 12.1 g (0.13 Mol) *Propionylchlorid* in 40 ccm Chloroform. Die Suspension wird mit 150 ccm Äther ausgekocht und von 17.5 g *Triäthylammoniumchlorid* abfiltriert. Aus dem rötlichen Ätherrückstand destillieren bei 154–164°/0.01 Torr 13.1 g eines kristallisierenden gelben Öls, das in Petroläther (50–70°) gelöst wird. Aus der Lösung, bei -15° ausgefren, erhält man 3.10 g (14%) einer farblosen, kristallinen Verbindung vom Schmp. ca. 110° (enthält noch sehr wenig **5b**). Umkristallisation aus Petroläther/Toluol (Schmp. 122 bis

128°), anschließend aus Methylcyclohexan liefert kristallines, farbloses **49**, Schmp. 132–133°. (Doch auch NMR- und IR-Spektren der Rohprodukte entsprechen denen des reinen **49**).

$C_{21}H_{32}O_3$ (332.5) Ber. C 75.86 H 9.70
Gef. C 76.18 H 9.05 Mol.-Gew. 328

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus der ca. 20proz. Lösung von **49** in Äthanol mit der Lösung von *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* in Äthanol/ $HClO_4/H_2O$ ³²⁾. Das anfallende Öl hat sich nach 2–3 Stdn. in einen gelben, kristallinen Festkörper umgewandelt. Zweimalige Umkristallisation aus Äthanol ergibt gelbe Kristalle vom Schmp. 207–208°.

$C_{27}H_{36}N_4O_6$ (512.6) Ber. C 63.26 H 7.08 N 10.93 Gef. C 62.79 H 7.07 N 10.85

b) *Durch Umsetzung von 1-Morpholino-2-methyl-cyclotetradecen-(1)-on-(3) (5b) mit dem Diketen 47*: 10.2 g (0.033 Mol) **5b** (dest. Produkt) werden in einem Guß unter Rühren mit 9.60 g (0.086 Mol) *4-Oxo-3-methyl-2-äthyliden-oxetan (47)* (dargestellt nach I. c.²⁷⁾) versetzt. Nach 10 Min. tritt unter schwacher Rotfärbung und Erwärmung eine gelinde Reaktion ein. Es wird so lange auf 100–110° erhitzt, bis die IR-Banden des Diketens bei 1820 und 1870/cm verschwunden sind (1–1½ Stdn.). Aus der schwarzroten viskosen Lösung destillieren bei 140–170°/0.001 Torr 9.85 g eines hochviskosen, orange gelben Öls über. Beim Lösen des Öls in 60 ccm Petroläther (50–70°) fällt ein farbloser, kristalliner Niederschlag, der beim Aufkochen in Lösung geht, so daß filtriert werden kann. Aus dem Filtrat werden durch Anreiben und Abkühlen 1.04 g (10%) farblose Kristalle von **49**, Schmp. 129–130°, erhalten. Aus Methylcyclohexan Schmp. 132–133°. Die Verbindung ist identisch mit der aus dem vorstehenden Versuch a) (IR, NMR, UV, Misch-Schmp. 132–133°).

5-Methyl-4,6-undecamethylen-3-acetyl-pyron-(2) (48): 14.0 g (0.046 Mol) *1-Morpholino-2-methyl-cyclotetradecen-(1)-on-(3) (5b)*, dest. Produkt) werden unter Rühren innerhalb ½ Stde. mit 12.0 g (0.14 Mol) *Diketen (46)* versetzt. Die Mischung wird auf 100–110° erhitzt und färbt sich allmählich dunkelrot. Es wird so lange erhitzt, bis die IR-Banden des Diketens bei ~1850 und 1890/cm fast verschwunden sind (nach 1–1½ Stdn.). Aus dem dunkelroten viskosen Öl destillieren bei 155–180°/0.02 Torr 9.20 g eines sehr viskosen, gelben Öls. Beim Versetzen mit 50 ccm Petroläther (50–70°) fallen 3.12 g (23%) einer farblosen, kristallinen Substanz aus (nach NMR **48**). Diese liefert, nach I. c.²⁸⁾ (siehe auch folgenden Versuch) weiterbehandelt, 2.31 g **48** (17%, nach NMR und IR). Aus Methylcyclohexan 1.52 g (11%) farbloses, kristallines Produkt, Schmp. 85°.

$C_{19}H_{28}O_3$ (304.4) Ber. C 74.97 H 9.27
Gef. C 74.67 H 9.02 Mol.-Gew. 290

2-Methyl-5,6-decamethylen-pyron-(4) (50): Die Umsetzung wurde analog I. c.²⁸⁾ durchgeführt, indem 12.6 g (0.05 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1) (1)* innerhalb 10 Min. mit 10.9 g (0.13 Mol) *Diketen (46)* durchmischt wurden. Stark exotherme Reaktion tritt nach etwa ¼ Stde. ein, so daß Kühlung notwendig ist. Im Siedebereich 119–143°/0.02 Torr destillieren 5.40 g hochviskoses gelbes Öl über. Beim Versetzen mit Petroläther (50–70°) fallen 2.98 g gelbliche Kristalle aus, die nach I. c.²⁸⁾ weiterbehandelt werden (Lösen in Trichloräthylen, 3 maliges Ausschütteln mit 2 n NaOH, gesätt. mit NaCl, Neutralwaschen und Trocknen der organischen Phase). Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 2.03 g (16%) **50**, aus Methylcyclohexan Schmp. 86°.

$C_{16}H_{24}O_2$ (248.4) Ber. C 77.36 H 9.74
Gef. C 77.15 H 9.22 Mol.-Gew. 237

³²⁾ Organikum, S. 356, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.