

Siegfried Hünig und Helmut Hoch<sup>1)</sup>

Synthesen mit Enaminen, XIX<sup>2)</sup>

## Über den Einfluß verschiedener Faktoren auf die Reaktion cyclischer Enamine mit Ketenen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 3. März 1972)

Cyclische Enamine **1** werden von Acetylchlorid direkt zu **5** acyliert, in Gegenwart von tert. aliphatischen Aminen entsteht zunächst der Dipol **6**, der in Abhängigkeit von der Ringgröße des Enamins, des Aminrestes sowie des Solvens zu **5** und/oder **4** reagiert. Die Cycloaddukte **4** ( $n = 6-9$ ) isomerisieren zu **5**, die größeren Ringe **4** ( $n = 9-13$ ) dagegen zu **7** unter Ringerweiterung. **5** und **7** werden über ihre Hydrolyseprodukte **8** und **11** erfaßt. Alle bekannten Faktoren, welche die Acylierung von Enaminen beeinflussen, werden zusammengestellt.

Syntheses with Enamines, XIX<sup>2)</sup>

On the Influence of Various Factors on the Reaction of Cyclic Enamines with Ketenes

Cyclic enamines **1** are acylated by acetyl chloride directly to **5**. In the presence of tert. aliphatic amines **6** is first formed and reacts — depending on the ring size of the enamine, the amino group, and the solvent — to **5** and/or **4**. The cycloadducts **4** ( $n = 6-9$ ) isomerize to **5** while the larger ring adducts **4** ( $n = 9-13$ ) isomerize to **7**. **5** and **7** are obtained as their hydrolysis products **8** and **11**. All known factors, which influence the acylation of enamines, are documented.

### A. Problemstellung

Wie bereits ausführlich mitgeteilt<sup>2-5)</sup>, reagiert 1-Morpholino-cyclododecen-(1) **1a**<sub>12</sub><sup>\*)</sup> mit Carbonsäurechloriden **2** in Gegenwart von Triäthylamin nur in untergeordnetem Maße zu den erwarteten 2-Acyl-enaminen **5a**<sub>12</sub>, sondern vorwiegend zu den durch Ringerweiterung entstandenen isomeren Acyl-enaminen **7a**<sub>14</sub>. Der Nachweis geschieht über die hydrolytisch erzeugten Diketone **8**<sub>12</sub> und **11**<sub>14</sub><sup>6)</sup>, die sich NMR-

\*) Tiefgestellte Zahlen an den Formelnummern bezeichnen die Ringgrößen.

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

2) XVIII. Mittel.: *S. Hünig* und *H. Hoch*, Chem. Ber. **105**, 2197 (1972), vorstehend.

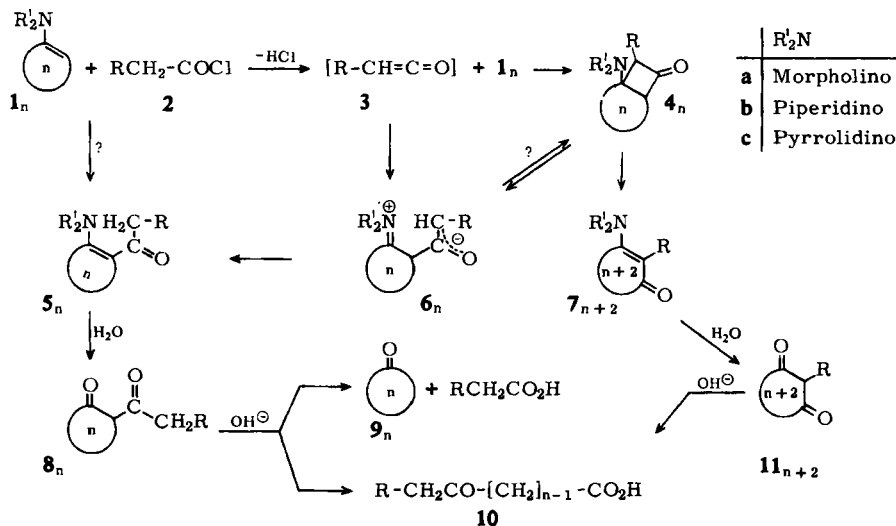
3) XVII. Mittel.: *S. Hünig* und *H. J. Buysch*, Chem. Ber. **100**, 4017 (1967).

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

5) 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).

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.

spektroskopisch unterscheiden lassen<sup>6)</sup>. Der Anteil an **8**<sub>12</sub> ist – nach Eichung – über das durch Alkalisplaltung entstehende Cyclododecanon **9**<sub>12</sub> gaschromatographisch bestimmbar, da das isomere Diketon **11**<sub>14</sub> den Ring nur zur Ketosäure **10** ( $n = 12$ ) öffnet<sup>4)</sup>.



**7a**<sub>14</sub> muß über das Cycloaddukt **4a**<sub>12</sub> entstanden sein. **5a**<sub>12</sub> kann sich – zumindest in bestimmten Fällen (z. B. R = Acyl) – ebenfalls durch Ketten-Addition bilden. Damit wird, wenigstens für diesen Schritt, die dipolare Zwischenstufe **6a**<sub>12</sub> wahrscheinlich<sup>2,5)</sup>.

Dieses Reaktionsschema läßt noch die folgenden Fragen offen, welche die vorliegende Mitteilung zu klären versucht:

1. Spielt für die Bildung des normalen Acyl-enamins **5** auch die direkte Reaktion **1** + **2** eine Rolle?
2. Ist der Dipol **6**, wie vermutet<sup>2,5)</sup>, auch für die Bildung des Cycloadduktes **4** Zwischenstufe?
3. Welchen Einfluß üben der Aminrest R'<sub>2</sub>N sowie die Ringgröße  $n$  auf das Verhältnis **5** : **7** aus?
4. Treten die labilen Cycloaddukte **4** auch dann auf, wenn die Acylierung von **1**, wie für  $n = 5$ <sup>7)</sup>,  $6$ <sup>8)</sup>,  $7$ <sup>9)</sup> und  $8$ <sup>9)</sup> bereits bekannt, nur zu den „normalen“ Acyl-enaminen **5** führt?

Die wichtige Frage, ob die Ringöffnung von **4** zu **5** und/oder **7** über polare Zwischenstufen wie z. B. **6** führt, bleibt der folgenden Abhandlung vorbehalten<sup>10)</sup>.

<sup>7)</sup> S. Hünig und W. Lendle, Chem. Ber. **93**, 909 (1962).

<sup>8)</sup> S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, Chem. Ber. **90**, 2833 (1957).

<sup>9)</sup> Aus der Dissertation W. Lendle, Univ. Marburg 1959.

<sup>10)</sup> H. Hoch und S. Hünig, Chem. Ber. **105**, (1972), im Druck.

## B. Einfluß verschiedener Faktoren auf die Acylierung der Enamine **1**<sub>12</sub> des Cyclododecanons

### 1. Einfluß der Hilfsbase

Unter Standardbedingungen wird zur Lösung von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (**1a**<sub>12</sub>) und überschüssiger Hilfsbase Acetylchlorid getropft. Um die entstehenden Ammoniumsalze sofort abzuscheiden und damit katalytische Wirkungen zu unterbinden, wird Äther als Solvens gewählt. Das Ergebnis der hydrolytischen Aufarbeitung zeigt Tab. 1. Infolge rascher Konkurrenzreaktionen des Ketens<sup>2,5,11)</sup> werden 50–60% des eingesetzten Enamins **1a**<sub>12</sub> als Cyclododecanon (**9**<sub>12</sub>) zurückgewonnen. Die entscheidenden Reaktionsprodukte 2-Acetyl-cyclododecanon **8**<sub>12</sub> (R = H) und Cyclotetradecandion-(1,3) (**11**<sub>14</sub> (R = H)) werden als einzige definierte Reaktionsprodukte mit 10–30% Ausbeute isoliert.

Tab. 1. Reaktion von 1-Morpholino-cyclododecen-(1) (**1a**<sub>12</sub>) mit Acetylchlorid bei 0° in Äther in Gegenwart von 2–4 Mol Hilfsbase

Produkte	Triäthylamin	Hilfsbase		Enamin <b>1a</b> <sub>12</sub>
		ÄDPA <sup>a)</sup>	ÄDCA <sup>b)</sup>	
<b>9</b> <sub>12</sub> <sup>c)</sup>	50–60%	48%	nicht isoliert	ca. 60%
<b>8</b> <sub>12</sub> (R = H)	<2% <sup>d)</sup>	<2% <sup>d)</sup>	<2% <sup>d)</sup>	10% <sup>e)</sup>
<b>11</b> <sub>14</sub> (R = H)	20–30%	22%	21%	<2% <sup>d)</sup>

a) Äthyl-diisopropylamin.

b) Äthyl-dicyclohexylamin.

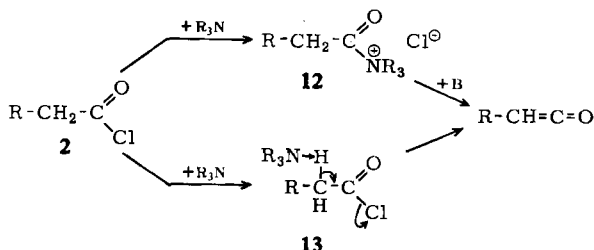
c) Entspricht nicht umgesetztem Enamin **1a**<sub>12</sub>.

d) Unter der NMR-Nachweisgrenze.

e) Enthält Enolester **15**.

Wie man sieht, tritt mit den ersten drei Hilfsbasen praktisch nur Acylierung unter Ringerweiterung zu **11**<sub>14</sub> (R = H) auf, d. h. die Reaktion muß über das Keten **3** (R = H) sowie über das Cycloaddukt **4a** (R = H) laufen.

Das Ergebnis besagt zugleich, daß die Ketenbildung nicht das Acylammonium-Ion **12**<sub>12</sub> voraussetzt<sup>12)</sup>, da die hochverzweigten Hilfsbasen kaum acyliert werden dürften. Vielmehr kann das Säurechlorid<sup>13)</sup> durch das Amin unmittelbar über **13** zum Keten verwandelt werden. Diese Fähigkeit kommt offenbar dem Enamin **1a**<sub>12</sub> nicht zu; denn

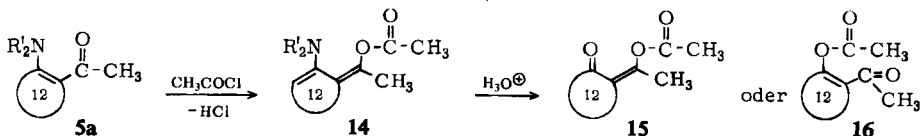


11) Vgl. auch G. A. Berchtold, G. R. Harvey und G. E. Wilson, J. org. Chemistry **26**, 4776 (1961).

12) Vgl. die Acyl-pyridiniumsalze bei V. Prey, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 537 (1942); H. Adkins und Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2242 (1949); F. Klages und E. Zange, Liebigs Ann. Chem. **607**, 35 (1957); K. C. Murdock, J. org. Chemistry **33**, 1367 (1968).

13) Der Befund trifft nicht nur für Acetylchlorid zu.

wenn dieses selbst als Hilfsbase eingesetzt wird, tritt praktisch nur normale Acylierung zu **5a**<sub>12</sub> ein. Einen solchen Wechsel im produktbildenden Schritt muß man wohl als direkte Acylierung **1a**<sub>12</sub> + **2** (R = H) interpretieren. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Cycloaddukt **4a**<sub>12</sub> bei Abwesenheit der tertiären Hilfsbase die Öffnungsrichtung wechselt. Zu diesem Verhalten paßt, daß das isolierte 2-Acetyl-cyclododecanon (**8**<sub>12</sub>, R = H) je nach den Aufarbeitungsbedingungen den Enolester **15** oder **16**<sup>14)</sup> (aus **14**) in stark wechselnden Mengen enthält.



R<sub>2</sub>N = Morpholino

Die Resultate können nur mit Vorsicht verallgemeinert werden, da z. B. das Enamin **1a**<sub>6</sub> von Keten über das normale 2-Acetylderivat **5a**<sub>6</sub> (R = H) teilweise in den Enolester **14** (n = 6 statt 12) verwandelt wird<sup>14,15)</sup>. Dagegen geht 1-Piperidino-2-äthyl-buten-(1) ohne zusätzliche Hilfsbase mit Acetylchlorid, via Keten, Cycloaddition ein<sup>16,17)</sup>.

## 2. Einfluß der Aminkomponente des Enamins

Die Elektronendichte am β-C-Atom eines Enamins und damit seine Nucleophilie hängt vom Aminrest ab und geht ungefähr mit der Basizität des Enamins parallel. Die aus qualitativen<sup>16)</sup> und quantitativen<sup>18-21)</sup> Befunden bekannte Reihe der Donatorwirkung von R'<sub>2</sub>N — Morpholino < Piperidino < Pyrrolidino<sup>17)</sup> — erscheint im NMR-Spektrum als sich vermindernde Abschirmung des Vinyl-H-Atoms (Tab. 2).

Tab. 2. Vinyl-H-NMR-Signale der Enamine **1** **1a**, **b**, c<sub>12</sub> (R = H)<sup>1)</sup>  
in Abhängigkeit vom Aminrest **1a**, c<sub>6</sub> (R = H)<sup>21)</sup>  
(δ in ppm gegen TMS int.) **1a**, **b**, c<sub>6</sub> (R = CH<sub>3</sub>)<sup>21)</sup>

	R' <sub>2</sub> N		
	a: Morpholino	b: Piperidino	c: Pyrrolidino
<b>1</b> <sub>12</sub> (R = H) <sup>a)</sup>	4.30 t J = 7.5 Hz	4.25 t J = 7.5 Hz	3.94 t J = 7.5 Hz
<b>1</b> <sub>6</sub> (R = H) <sup>b)</sup>	4.55 t	—	4.17 t
<b>1</b> <sub>6</sub> (R = CH <sub>3</sub> ) <sup>b)</sup>	4.60 t	4.62 t	4.18 t

a) 0.5 m Lösung in CCl<sub>4</sub>, entsäuert über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

b) Lösung in CDCl<sub>3</sub><sup>21)</sup> ohne Kopplungskonstanten angegeben<sup>21)</sup>.

<sup>14)</sup> Auf die bisweilen beobachtete Acylwanderung (*R. Jacquier* und *G. Maury*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 320) wurde im vorliegenden Falle nicht geprüft.

<sup>15)</sup> *G. Opitz* und *E. Tempel*, *Liebigs Ann. Chem.* **699**, 74 (1966).

<sup>16)</sup> *G. Opitz* und *F. Zimmermann*, *Liebigs Ann. Chem.* **662**, 178 (1963).

<sup>17)</sup> Vgl. den Übersichtsartikel „Acylierung von Enaminen“, *S. Hünig* und *H. Hoch*, *Fortschr. chem. Forsch.* **14**, 235 (1970), sowie *A. G. Cook* (Herausgeber), *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions*, M. Dekker, New York und London 1969.

<sup>18)</sup> *E. J. Stainhuis*, *W. Maas* und *H. Wynberg*, *J. org. Chemistry* **30**, 2160 (1965).

<sup>19)</sup> *K. Nagarajan* und *S. Rajappa*, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 2293.

<sup>20)</sup> *R. Huisgen*, *L. A. Feiler* und *P. Otto*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 4486; *Chem. Ber.* **102**, 3444 (1969).

<sup>21)</sup> *W. D. Gurowitz* und *M. A. Joseph*, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 4433; *W. D. Gurowitz* und *M. A. Joseph*, *J. org. Chemistry* **32**, 3289 (1967).

Die besonders starke Donatorwirkung des Pyrrolidinorestes kommt dabei gut zum Ausdruck; Morpholino- und Piperidinorest unterscheiden sich kaum.

Diese Beziehungen spiegeln sich im Verhältnis der normalen (**8**<sub>12</sub>, R = H) und der ringerweiterten Acylierungsprodukte (**11**<sub>14</sub>, R = H), wenn man die Enamine **1a**, **b**, **c**<sub>12</sub> unter gleichen Bedingungen mit Acetylchlorid/Triäthylamin umsetzt (Tab. 3).

Tab. 3. Reaktion der Enamine **1a**, **b**, **c**<sub>12</sub> bei 0° in Äther in Gegenwart von 2–3 Mol Triäthylamin

Produkte <b>8</b> <sub>12</sub> und <b>11</b> <sub>14</sub> (R = H)	<b>1a</b> <sub>12</sub> (Mor- pholino)	Enamin <b>1b</b> <sub>12</sub> (Pi- peridino)	<b>1c</b> <sub>12</sub> (Pyr- rolidino)	Acylierungs- mittel
Gesamtaus- Verhältnis	43% <1:10	42% <1:10	10% ~1:1	} Acetyl- chlorid
Gesamtaus- Verhältnis	51% <1:10	—	8% ~1:2	

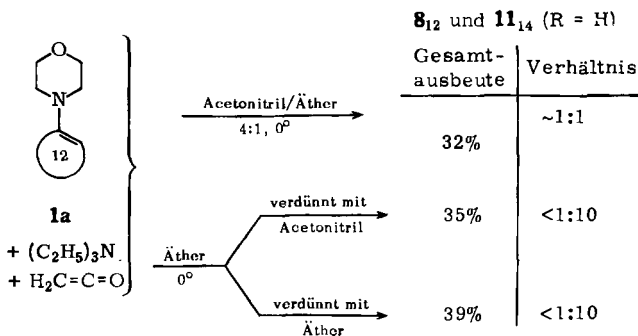
Das Produktgemisch enthält mindestens 90–95% **11**<sub>14</sub> (R = H) (Grenze der Bestimmungsmethode<sup>4</sup>), wenn das Enamin **1**<sub>12</sub> den Morpholino- oder Piperidinorest trägt, aber nur noch ca. 50% **11**<sub>14</sub> (R = H), wenn das Pyrrolidinoderivat eingesetzt wurde. Mit Äthyl-diisopropylamin oder Äthyl-dicyclohexylamin resultiert das gleiche Bild, lediglich die Gesamtausbeuten liegen niedriger.

Auch die Reaktion mit Keten selbst – gleichartiger Bedingungen wegen ebenfalls in Gegenwart von Hilfsbase – führt zum gleichen Ergebnis (Tab. 3).

Die Befunde sprechen zweifellos für die Existenz der dipolaren Zwischenstufe **6** (R = H), deren Lebensdauer durch den besseren Elektronendonator Pyrrolidin erhöht wird. Damit wird die Protomerie zu **5** (R = H) relativ zum Ringschluß zu **4** (R = H) beschleunigt.

### 3) Einfluß der Polarität des Lösungsmittels

Wenn die Keten-Addition an **1** die dipolare Zwischenstufe **6** durchläuft, sollten polare Lösungsmittel die Lebensdauer von **6** erhöhen. Damit sollte sich das Produktverhältnis **8**<sub>12</sub> : **11**<sub>14</sub> (R = H) bei Einsatz des Morpholino-enamins **1a**<sub>12</sub> in Richtung auf das nach Tab. 3 mit dem Pyrrolidinoderivat **1c**<sub>12</sub> erzielte verschieben.



Das Enamin **1a**<sub>12</sub> wurde in Gegenwart von Triäthylamin bei 0° in Acetonitril/Äther 4 : 1 mit Keten umgesetzt. In der Tat steigt dabei der Anteil an normalem Acylierungsprodukt **8**<sub>12</sub> (R = H) bis auf ca. 50% an, d. h. die Verhältnisse gleichen weitgehend denen der Acylierung von **1c**<sub>12</sub> in Äther.

Allerdings ist es denkbar, daß das veränderte Verhältnis **8**<sub>12</sub> : **11**<sub>14</sub> (R = H) auf einer Verschiebung der Spaltungsrichtungen des Cycloadduktes **4a**<sub>12</sub> beruht. Um dies zu prüfen, wurde eine konzentrierte Reaktionslösung des Enamins **1a**<sub>12</sub> mit Keten in Äther, die noch weitgehend das Cycloaddukt **4a**<sub>12</sub> enthielt, halbiert, und die beiden Anteile wurden mit je der gleichen Menge Äther bzw. Acetonitril versetzt. In der Ätherlösung verschwindet die Cyclobutanonbande bei 1775/cm allmählich unter Aufbau der typischen Acyl-enaminbanden bei 1640 und 1540/cm in Bestätigung früherer Befunde<sup>5)</sup>. Beim Verdünnen mit Acetonitril wird hingegen die Cyclobutanonbande sofort abgebaut. Dennoch ändert sich das Verhältnis **8**<sub>12</sub> : **11**<sub>14</sub> (R = H) praktisch nicht<sup>22)</sup>.

Damit ist eindeutig erwiesen, daß im vorliegenden Falle die Produktverteilung von dem Geschwindigkeitsverhältnis  $v_1 : v_2$  abhängt, mit dem sich das Zwitterion **6a**<sub>12</sub> stabilisiert.



Das dabei gebildete Cyclobutanonderivat **4a**<sub>12</sub> isomerisiert sich praktisch unabhängig vom Solvens vorwiegend zu **7a**<sub>14</sub>, d. h. für die Verteilung



ist  $v_3 \ll v_4$ .

### C. Einfluß der Ringgröße der Enamine auf die Struktur der Acylierungsprodukte<sup>23)</sup>

Bei den früher unter präparativen Gesichtspunkten durchgeführten Acylierungen<sup>17)</sup> der Morpholino-enamine **1a** mit **5**<sup>7)</sup>, **6**<sup>8)</sup>, **7**<sup>9)</sup> und **8**<sup>9)</sup> Ringgliedern waren stets nur die normalen 2-Acyl-cyclanone **8**<sub>5,6,7,8</sub> zu isolieren gewesen (vgl. Tab. 4). Es war daher zu prüfen, bei welcher Ringgliederzahl erstmals die Ringerweiterungsprodukte **7**<sub>n+2</sub>, isoliert als Cyclandione-(1.3) **11**<sub>n+2</sub>, auftreten. Standardisierte Versuche zwischen **1a**<sub>8-13</sub> und in situ erzeugtem Keten geben die Antwort (Tab. 4).

Tab. 4. Bildung der isomeren Diketone **8**<sub>n</sub> und **11**<sub>n+2</sub> sowie des Cycloadduktes **4**<sub>n</sub> bei Reaktion der Enamine **1a** (n = 5–13) mit Acetylchlorid in Äther bei Gegenwart von 2–3 Mol Triäthylamin

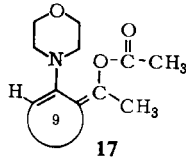
	Ringglieder n des Enamins								
	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>8</b> <sub>n</sub>	+*)	+*)	+*)	+	+	—	—	—	—
<b>11</b> <sub>n+2</sub>	—*)	—*)	—*)	—	+	+	+	+	+
<b>4a</b> <sub>n</sub>	—	(+)	+	÷	+*)	+*)	÷*)	+	+*)

\*) Aus anderweitigen Versuchen entnommen (siehe Text).

22) Der beschleunigende Effekt polarer Solventien auf die Cyclobutanonringsspaltung ist allgemein, jedoch kann sich dabei in Abhängigkeit von R in **4** das Produktverhältnis **5** : **7** erheblich ändern<sup>10)</sup>.

23) Vorläufige Mitteil.: S. Hünig und H. Hoch, Tetrahedron Letters [London] 1966, 5215.

Bis zu  $n = 8$  entstehen nur die normalen Acylierungsprodukte  $8_{5-8}$ ; ab  $n = 10$  wird dagegen praktisch nur Ringerweiterung zu  $11_{12-15}$  beobachtet.  $1a_9$  nimmt eine Sonderstellung ein, die inzwischen auch von anderer Seite beobachtet wurde<sup>24</sup>, indem  $8_9$  und  $11_{11}$  nebeneinander auftreten. Außerdem wird nur hier eine dritte Substanz isoliert, deren NMR-Spektrum für die Formel eines Enaminoenolesters (**17**)<sup>23</sup> spricht. Die konformative Starre des Neunringes behindert laut Modell sowohl die Koplanarität der Substituenten als auch die Addition eines Protons, so daß **17** die angewandten Hydrolysebedingungen übersteht<sup>25</sup>.



17

Aus den Ringerweiterungsprodukten  $11_{n+2}$  der Tab. 4 läßt sich bereits der eindeutige Schluß auf die vorgelagerten Cycloaddukte  $4a_{9-13}$  ziehen. Dagegen ist es ungewiß, ob die normalen Produkte  $8_{5-9}$  ihre Entstehung einer unmittelbaren Reaktion des Dipols **6a** oder ebenfalls dem Cycloaddukt **4a** verdanken.

Zur Klärung dieser Frage wurden nach beendeter Acylierung im Falle von  $1a_{5-8}$  und  $1a_{12}$  Proben entnommen und nach rascher Verdampfung des Solvens als Film im IR-Gebiet gemessen, da sich die intensive Cyclobutanon-Bande bei 1775/cm einwandfrei erfassen läßt<sup>26</sup>. Für  $n = 5$  konnte niemals ein Cycloaddukt nachgewiesen werden, für  $n = 6$  tritt in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen<sup>16</sup> eine sehr schwache Bande auf. Völlig überraschend sind die sehr intensiven Banden für  $n = 7$  und  $n = 8$ , die über Tage bei 0° fast unverändert bleiben. Sie übertreffen hinsichtlich Intensität und Stabilität bei weitem die 1775/cm-Bande für  $n = 12$ <sup>5</sup>, die auch bei 0° bereits nach vier Stunden abgebaut ist.

Diese Befunde beweisen eindeutig, daß die Cycloaddukte **4a<sub>7</sub>** und **4a<sub>8</sub>** sich zum „normalen“ Acylierungsprodukt **5<sub>7</sub>** und **5<sub>8</sub>** isomerisieren können. Ein solches Verhalten ist plausibel, da Isomerisierung unter Ringerweiterung die energiereichen mittleren Ringe vom Typ **7<sub>9</sub>** und **7<sub>10</sub>** erzeugen müßte, während eben diese Ringerweiterung zu **7a** ab  $n = 9$  aus dem Gebiet der mittleren Ringe hinausführt. Der Fall **1a<sub>5</sub>** soll wegen der Unsicherheit des Signals für **4a<sub>5</sub>** nicht diskutiert werden. Für **1a<sub>5</sub>** ist jedoch direkte Isomerisierung des Dipols **6a<sub>5</sub>** zu **5a<sub>5</sub>** anzunehmen. Das gleiche trifft zu, wenn **5a<sub>5</sub>** noch eine 5-Methylgruppe enthält.

Ersetzt man den Morpholino- durch den Pyrrolidino-est, so verschiebt sich das Bild nochmals: Bei der Keten-Acylierung von **1c<sub>8</sub>** ist keine, bei der von **1c<sub>12</sub>** nur eine sehr schwache Cyclobutanonbande nachzuweisen. Der letztere Befund steht in Übereinstimmung mit dem verminderten Anteil an Ringerweiterung zu **7c<sub>14</sub>** (s. o.).

<sup>24</sup> Ein weitgehend gleichartiges Ergebnis hat *A. Kirmann* (Privatmitteilung vom 24. Febr. 1966) für die Ringgrößen  $n = 8-10$  erzielt. S. auch *A. Kirmann* und *C. Wakselmann*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 3766.

<sup>25</sup> Vgl. ähnliche Beobachtungen in Lit.<sup>14</sup>).

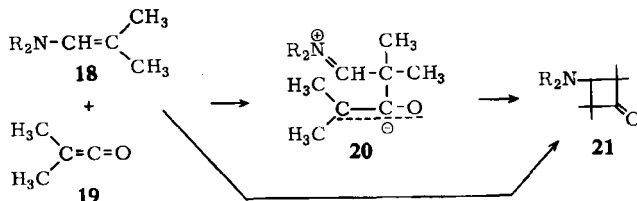
<sup>26</sup> Vgl. die in Lit.<sup>5</sup>) abgebildeten Spektren.

## D. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Resultate dieser Untersuchung sowie die bereits zitierten Befunde der Literatur über die Acylierung von Enaminen<sup>17)</sup> lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Carbonsäurechloride, die zur Ketenbildung befähigt sind, reagieren in Gegenwart tertiärer Amine mit den vorliegenden Keton-enaminen als Ketene, entsprechend der Beobachtung an Aldehyd-enaminen<sup>27)</sup>. Ohne Hilfsbase greift im vorliegenden Falle das Carbonsäurechlorid das Enamin acylierend an.

2. Aus Enamin und Keten entstehen intermediäre Dipoladdukte, die den Ring zum Cycloaddukt **4<sub>n</sub>** schließen oder, falls das Enamin über  $\beta$ -Wasserstoff verfügt, auch zum normalen Acylierungsprodukt isomerisieren können. Das Verhältnis der beiden Konkurrenzreaktionen wird bei cyclischen Enaminen bestimmt durch die Ringgröße, den Aminrest, das Keten und das Solvens. Das Cycloaddukt liegt damit auf einem kinetisch kontrollierten Reaktionszweig; es kommt ihm nur für die Isomerisierung unter Ringerweiterung, nicht aber eine allgemeine<sup>28)</sup> Schlüsselstellung zu. Damit kompliziert sich der Reaktionsverlauf im Vergleich zu  $\beta$ -substituierten Enaminen wie **18**, das mit Dimethylketen (**19**) ebenfalls über einen 1.4-Dipol (**20**) zum Cycloaddukt (**21**) reagiert<sup>20)</sup>. Ein Teil von **21** entsteht dabei sehr wahrscheinlich in einer einstufigen Reaktion direkt aus **18** und **19**<sup>29)</sup>. Ob dies für die Bildung des Cycloadduktes **4<sub>n</sub>** ebenfalls gilt, ist mit den vorgelegten Versuchen nicht zu entscheiden.



3. Das intermediäre Cycloaddukt **4<sub>n</sub>** kann sich nach zwei verschiedenen Richtungen öffnen. Das Verhältnis dieser beiden Konkurrenzreaktionen hängt bei Derivaten cyclischer Enamine ab von der Ringgröße des Enamins und — wie die folgende Abhandlung zeigt<sup>10)</sup> — von dem über das Keten eingebrachten Substituenten sowie vom Lösungsmittel. Der Einfluß des Aminrestes ist bisher nicht bekannt.

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

<sup>27)</sup> 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. G. Opitz und F. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **662**, 178 (1963).

<sup>28)</sup> L. A. Feiler und R. Huisgen, *Chem. Ber.* **102**, 3428 (1969).

<sup>29)</sup> R. Huisgen und P. Otto, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 5922 (1969).



## Beschreibung der Versuche

**Analytische Methoden:** Schmpp. nach Kofler und Schmpp. im Röhrchen (Apparat nach Büchi), korrigiert. — UV-Spektren: Cary-14 Spektrophotometer, IR-Spektren: Infracord 137 (Perkin-Elmer) und Beckman IR-10,  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A 60. — Äquivalent-Gew. durch Titration mit  $\text{HClO}_4/\text{Eisessig}$  gegen Kristallviolett<sup>30</sup>. — Molekulargewichte: Osmometrisch in Benzol, bestimmt mit einem Hewlett-Packard-Dampfdruckosmometer.

Die präparative gaschromatographische Reinigung verschiedener Ausgangsprodukte und dargestellter Verbindungen erfolgte mit dem Autoprep. der Fa. Wilkens/Varian mit FID. Dabei mußte für die makrocyclischen  $\beta$ -Diketone eine Glaskolonne ( $10 \times 3/8$  ft) mit SE 30 (10%) 60–80 mesh auf Chromosorb W und ein Glasinjektor verwendet werden.  $\text{N}_2$ -Flußgeschwindigkeit: 10 ccm in 3 sec. Die angewendeten Temperaturen lagen für die Einspritztemperatur bei 220–250°, für die Kolonnentemperatur bei 250 bzw. 280°. Die analytische Gaschromatographie wurde mit dem Varian Aerograph 550 mit FID, Kol. 1/8 in  $\times$  5 ft, SE 30 (5%), durchgeführt (Ofentemperatur 140°, 25 ccm  $\text{N}_2/\text{Min.}$ ). Die Methode der quantitativen Bestimmung des Cyclododecanons nach alkalischer Spaltung der  $\beta$ -Diketone wurde früher eingehend beschrieben<sup>4</sup>).

**Ausgangs-Cyclanone:** Cyclooctanon und Cyclododecanon (Badische Anilin- & Soda-Fabrik), Cyclononanon, dargestellt nach Müller und Bauer<sup>31</sup>). Cyclodecanon wurde uns dankenswerterweise von Herrn Prof. Dr. G. Wilke, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mühlheim/Ruhr, zur Verfügung gestellt, Cycloundecanon wurde nach Schank und Eistert<sup>32</sup>) erhalten.

Bezüglich der allgemeinen Arbeitsweise für die Acylierung der 1-Morpholino-, 1-Piperidino-, 1-Pyrrolidino-cycloalkene-(1) s. vorangehende Mitteilung<sup>2</sup>). Die Analyse von Gemischen aus Cyclotetradecandion-(1.3) ( $\text{II}_{14}$ ) und 2-Acetyl-cyclododecanon ( $\text{8}_{12}$ , R = H) beruht darauf, daß bei der alkalischen Spaltung der  $\beta$ -Diketone in Glykolmonomethyläther mit Natronlauge<sup>4</sup>) nur  $\text{8}_{12}$  fast quantitativ (95%)<sup>4</sup>) Spaltung unter Bildung von Cyclododecanon erleidet ( $\text{II}_{14}$  ergibt naturgemäß 0% Cyclododecanon).

Mit hergestellten Mischungen im Verhältnis  $\text{8}_{12} : \text{II}_{14} = 1 : 10$  wurden Blindproben unternommen: a) Nach Fällung des Gemisches als Cu-Komplex und Analyse des freigesetzten  $\beta$ -Diketon-Gemisches auf Cyclododecanon nach alkalischer Spaltung, b) nach direkter alkalischer Spaltung des  $\beta$ -Diketon-Gemisches ohne vorherige Fällung als Cu-Komplex wurden a) 70%, b) 85% der erwarteten Cyclododecanon-Menge gefunden. Die angegebenen Werte sind deshalb keine Absolutwerte, sondern stets Verhältnisse von 2-Acetyl-cyclododecanon ( $\text{8}_{12}$ , R = H) gegenüber Cyclotetradecandion-(1.3) ( $\text{II}_{14}$ , R = H).

**Umsetzung von 2 Moläquivalenten 1-Morpholino-cyclododecen-(1) ( $\text{Ia}_{12}$ ) mit einem Moläquivalent Acetylchlorid:** Zu 20.1 g (0.08 Mol)  $\text{Ia}_{12}$  in 70 ccm Äther wird in 3 Stdn. die Lösung von 3.14 g (0.04 Mol) Acetylchlorid in 50 ccm Äther getropft. Es fallen 9.33 g eines gelblichen Niederschlags aus, der abgesaugt wird (Hydrolyse ergibt 3.52 g Cyclododecanon). Hydrolyse des Filtrats mit 100 ccm 2n HCl. Aufarbeitung nach der allg. Arbeitsvorschrift<sup>2</sup>). Bei 87–95°/0.02 Torr destillieren 1.48 g eines leicht gelblichen Öls über (10 Gew.-%), das aus 2-Acetyl-cyclododecanon ( $\text{8}_{12}$ , R = H) und 2-[1-Acetoxy-äthyliden]-cyclododecanon ( $\text{15}$ ) (UV in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 292 und 238 nm<sup>8</sup>) besteht.

<sup>30</sup>) P. C. Markunas und J. A. Riddick, Analytic. Chem. **23**, 337 (1951).

<sup>31</sup>) E. Müller und M. Bauer, Liebigs Ann. Chem. **654**, 92 (1962).

<sup>32</sup>) K. Schank und B. Eistert, Chem. Ber. **98**, 650 (1965).

*Versuche mit Keten direkt aus der Ketenlampe*<sup>33)</sup>: Vor dem Durchleiten des Ketens wurde ein trockener N<sub>2</sub>-Strom durch die Lösung geblasen. Das Reaktionsgefäß wurde in ein Eisbad gestellt. Die Einleitungsdauer wurde bestimmt über die Eichung mit Natronlauge<sup>33)</sup>. Eingeleitet wurde immer etwa ein Moläquivalent *Keten* auf ein Mol Enamin. Es wurden 0.08 Mol des entsprechenden *Morpholin-* bzw. *Pyrrolidin-Enamins* und 0.225 Mol *Triäthylamin* in 100 ccm Äther eingesetzt; bei der Acylierung im Solvensgemisch 0.05 Mol *1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (**1a**<sub>12</sub>) und 0.10 Mol *Triäthylamin* in 80 ccm CH<sub>3</sub>CN/20 ccm Äther. Parallelversuche führten zu gleichen Ergebnissen. Während des Einleitens von *Keten* färbt sich die vorher farblose Lösung in allen Fällen über gelb nach orange bzw. rotorange. Das überschüssige *Keten* wird anschließend durch Einleiten eines trockenen N<sub>2</sub>-Stroms vertrieben. Die Lösung wird in einen mit Stickstoff gefüllten Dreihalskolben übergeführt und weiterbehandelt, wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift beschrieben (Fällung der β-Diketone als Cu-Chelat-Komplex)<sup>2)</sup>. Die Ergebnisse der Versuche sind zusammengefaßt in Tab. 3. Die Ausbeute ist berechnet auf den ausgewogenen 2 : 1-Cu-Chelat-Komplex.

*Acylierung von 1-Morpholino-cyclododecen-(1)* (**1a**<sub>12</sub>) mit *Keten* in Äther und nachträgliche Verdünnung der Reaktionslösung a) mit Acetonitril, b) mit Äther: 19.3 g (0.075 Mol) **1a**<sub>12</sub> und 15.2 g (0.15 Mol) *Triäthylamin* in 80 ccm Äther werden vorgelegt. Die in etwa äquivalente Menge *Keten* wird eingeleitet und das überschüss. *Keten* mit einem N<sub>2</sub>-Strom vertrieben. Die Lösung wird in zwei gleiche Volumenteile aufgeteilt. a) Eine Hälfte (= 1 Teil) wird mit 4 Teilen Acetonitril (= Lösung **1B**), b) die andere Hälfte (= 1 Teil) mit 4 Teilen Äther (= Lösung **2B**) verdünnt. Beide Lösungen werden getrennt weiterbehandelt und aufgearbeitet, wie in der allg. Arbeitsvorschrift c)<sup>2)</sup> angegeben. Hydrolyse erfolgt in beiden Fällen mit 90 ccm 4*n* HCl.

Lösung **1B** liefert bei der Aufarbeitung 3.44 g (35%, bez. auf den halben Ansatz) hellblauen *Cu-Komplex*, Lösung **2B** liefert 3.81 g (39%, bez. auf den halben Ansatz) hellblauen *Cu-Komplex*. Laut gaschromatographischer Analyse des nach der Zersetzung des Chelatkomplexes erhaltenen β-Diketons mittels Alkalisplaltung<sup>4)</sup> liegt fast ausschließlich in beiden Fällen *Cyclotetradecandion-(1,3)* vor (**8**<sub>12</sub>:**11**<sub>14</sub> < 1 : 10).

*Acylierung der 1-Morpholino-cycloalkene-(1) mit Acetylchlorid/Triäthylamin in Abhängigkeit von der Ringgröße* (**1a**, n = 8–13) erfolgt nach der allg. Arbeitsvorschrift<sup>2)</sup> a) und/oder c).

*2-Acetyl-cyclooctanon* (**8**<sub>8</sub>, R = H): Zu 20.1 g (0.103 Mol) *1-Morpholino-cycloocten-(1)* und 13.2 g *Triäthylamin* in 50 ccm Äther wird in 2 Stdn. die Lösung von 8.64 g (0.11 Mol) *Acetylchlorid* in 50 ccm Äther getropft. Hydrolyse mit 40 ccm 4*n* HCl. Aufarbeitung nach a)<sup>2)</sup>. Bei 123–126°/12 Torr destillieren 1.83 g (11%) farbloses Öl über (**8**<sub>8</sub>, R = H). Wiederholung des Ansatzes und Ausfällung des β-Diketons über den Cu-Komplex ergab 1.69 g hellgrünen *Cu-Chelatkomplex* (8.5% an freiem β-Diketon). Die Eigenschaften des auf beiden Wegen isolierten **8**<sub>8</sub>, R = H, stimmen mit denen der Vergleichsverbindung überein, die aus Cyclooctanon und Acetanhydrid/Bortrifluorid dargestellt wurde<sup>34)</sup> ( $n_D^{20}$  1.5114)<sup>34,6)</sup>.

*Cycloundecandion-(1,3)* (**11**<sub>11</sub>, R = H); *2-Acetyl-cyclononanon* (**8**<sub>9</sub>, R = H) und *2-Morpholino-3-[1-acetoxy-äthyliden]-cyclononen-(1)* (**17**): Zur Lösung von 12.5 g (0.06 Mol) *1-Morpholino-cyclononen-(1)* und 24.3 g *Triäthylamin* in 50 ccm Äther werden innerhalb 1 Stde. 4.72 g (0.06 Mol) *Acetylchlorid* in 60 ccm Äther getropft. Zur Hydrolyse wird 4*n* HCl (90 ccm) in 2 Stdn. zugetropft und 6 Stdn. nachgerührt. Durch Destillation werden drei Fraktionen abgetrennt: *1. Fraktion*: Im Siedebereich 48–78°/0.08 Torr gehen 2.55 g eines

<sup>33)</sup> G. Quadbeck in W. Foerst, Neuere Methoden der präp. organischen Chemie, Bd. II, S. 88, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960, und Chemie-Ing.-Techn. **24**, 210 (1952).

<sup>34)</sup> P. J. Hamrick, C. F. Hauser und C. R. Hauser, J. org. Chemistry **24**, 583 (1959).

Gemisches über (Hauptanteil: *Cyclononanon*). Das mitübergegangene *Cycloundecandion*-(1.3) (**11**<sub>11</sub>, R = H) wird durch Lösen der Fraktion in Methanol und Ausfällung von **11**<sub>11</sub> als *Cu-Chelat-Komplex* abgetrennt (125 mg hellblauer Cu-Komplex). Dessen Zersetzung mit 20 ccm 6*n* HCl und Aufarbeitung nach c) (s. allg. Arbeitsvorschrift<sup>2)</sup>) liefert ein schwach gefärbtes, beim Anreiben kristallisierendes Öl. Aus Chloroform scheiden sich beim langsamen Eindunsten lange, farblose Kristalle von *Cycloundecandion*-(1.3) ab (88 mg, 1%), Schmp. 41–43°<sup>6)</sup> (42–43°<sup>35)</sup>, 41°<sup>24)</sup>), Mol.-Gew. Gef. 185, Ber. 182.6.

2. *Fraktion*: Sdp.<sub>0,08</sub> 78–95° (1.19 g). Sie wird ebenfalls in 10 ccm Methanol gelöst und ein hellgrüner Cu-Komplex durch Versetzen mit methanolischer *Cu-Acetat*-Lösung gefällt (200 mg). Nach Zersetzung des *Cu-Chelat-Komplexes* erhält man 176 mg (2%) 2-*Acetylcyclononanon* (**8**<sub>9</sub>, R = H) (die Eigenschaften stimmen mit der Vergleichsverbindung, dargestellt aus *Cyclononanon* und Acetanhydrid/Bortrifluorid<sup>6)</sup>, überein). Analyse und Eigenschaften von **8**<sub>9</sub> s. l. c.<sup>6)</sup>.

3. *Fraktion*: Ein viskoses gelbes Öl vom Sdp.<sub>0,07</sub> 114–117° (3.51 g) wird in sehr wenig Methanol bei Raumtemp. gelöst. Abkühlen in der Tiefkühltruhe (–20°) fällt nach mehreren Tagen große, farblose Kristalle von **17** (300 mg, 2.2%), Schmp. 66–67° [IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1705 s (C=O), 1625 s (C=C), 1115 und 882 (C–O), 1230 („Acetatbande“). – UV (n-Hexan): 226 nm (9530). – NMR-Spektrum s. l. c.<sup>23)</sup>]. **17** hydrolysiert bei Raumtemp. in einigen Tagen an der Luft zu **8**<sub>9</sub>, R = H (nach Cu-Komplex, FeCl<sub>3</sub>-Reaktion, UV-Spektrum). Aus demselben Grund sind die Analysenwerte fehlerhaft (Hydrolyse zu **5**<sub>9</sub>?).

C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (293.3) Ber. C 69.70 H 9.31 Gef. C 71.56 H 9.74

*Cyclododecandion*-(1.3) (**11**<sub>12</sub>, R = H): Durch Acylierung von 11.2 g (0.05 Mol) **1a**<sub>10</sub> und 20 ccm *Triäthylamin* in 50 ccm Äther mit der Lösung von 3.93 g (0.05 Mol) *Acetylchlorid* in 80 ccm Äther, Hydrolyse mit 90 ccm 4*n* HCl. Neben viel Harz erhält man bei der Destillation wenig gelbliches Öl vom Siedebereich 42–67°/0.06 Torr, das nach der allg. Arbeitsvorschrift c)<sup>2)</sup> über den Cu-Komplex aufgearbeitet wird. 985 mg (9%) eines hellblauen mikrokristallinen *Cu-Chelat-Komplexes*<sup>6)</sup>, nach dessen Zersetzung das erhaltene Öl beim Anreiben 210 mg Kristalle (2%) vom Schmp. 51–53° bildet (53–55°<sup>24)</sup>, 57–59°<sup>35)</sup>). Mol.-Gew. Gef. 194, Ber. 196.3. Das Produkt ist identisch mit dem nach *Schank* und *Eistert* in 7 Synthesestufen erhaltenen **11**<sub>12</sub>, R = H<sup>35)</sup>, s. auch l. c.<sup>6)</sup>.

*Cyclotridecandion*-(1.3) (**11**<sub>13</sub>, R = H): Durch Acylierung von 17.7 g (0.075 Mol) **1a**<sub>11</sub> und 30.2 g *Triäthylamin* in 50 ccm Äther mit 6.01 g (0.076 Mol) *Acetylchlorid* in 50 ccm Äther (Zutropfdauer 2 Stdn.). Hydrolyse mit 100 ccm 2*n* HCl. Neben viel Harz werden 6 g eines gelben Öls, Sdp.<sub>0,01</sub> 65–100°, erhalten. Aufarbeitung über den Cu-Komplex, s. allg. Vorschrift<sup>2)</sup>, und Zersetzung des hellblauen *Chelat-Komplexes*<sup>6)</sup> ergibt 4.64 g (30%) eines teilweise kristallisierten Öls (n<sub>D</sub><sup>22,5</sup> 1.5080. Eigenschaften s. l. c.<sup>6)</sup>).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (210.3) Ber. C 74.24 H 10.54 Gef. C 74.25 H 10.54

*Pyrazol-Derivat* (Darstellung und Eigenschaften s. l. c.<sup>6)</sup>): Schmp. 93–95° (93–95°<sup>36)</sup>).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (206.3) Ber. N 13.58 Gef. N 13.62

*Cyclotetradecandion*-(1.3) (**11**<sub>14</sub>, R = H), Sdp.<sub>0,07</sub> 110–120°, wurde mit 20% Ausb. durch Acylierung von 70.1 g (0.26 Mol) **1a**<sub>12</sub> und 28.4 g *Triäthylamin* in 150 ccm Äther mit 16.0 g (0.20 Mol) *Acetylchlorid* in 50 ccm Äther, nach der Hydrolyse mit 240 ccm 2.5*n* HCl erhalten. Die Verbindung wurde durch präparative Gaschromatographie gereinigt, Schmp. 30° (33–35°<sup>5)</sup>) (Eigenschaften und Derivate s. l. c.<sup>6)</sup>).

<sup>35)</sup> K. Schank, B. Eistert und H. J. Felzmann, Chem. Ber. **99**, 1414 (1966).

<sup>36)</sup> Auf anderem Wege dargestellt von W. E. Parham und J. F. Dooky, J. Amer. chem. Soc. **89**, 985 (1967).

*Pyrazol-Derivat* (Darstellung und Eigenschaften s. l. c.<sup>5,6</sup>): Schmp. 150—151°.

$C_{14}H_{24}N_2$  (220.3) Äquiv.-Gew. Gef. 219 ( $HClO_4/AcOH^{30}$ )

*Cyclopentadecandion-(1.3)* (**11**<sub>15</sub>, R = H): Durch Acylierung von 10.0 g (0.038 Mol) **1a**<sub>13</sub> und 16.2 g *Triäthylamin* in 70 ccm Äther mit 3.03 g (0.038 Mol) *Acetylchlorid* in 40 ccm Äther innerhalb 2 Stdn. und Hydrolyse mit 60 ccm 4*n* *HCl*. a) bei Sdp.<sub>0.02</sub> 100—103° gehen 3.24 g (36%) rohes **11**<sub>15</sub>, R = H, über, eine sofort kristallisierende, farblose Substanz; Reinigung durch präp. Gaschromatographie; b) Aufarbeitung eines zweiten Ansatzes (0.023 Mol **1a**<sub>13</sub>) nach c) der allg. Arbeitsvorschrift<sup>2)</sup> über den Cu-Komplex ergibt 24% **11**<sub>15</sub>, R = H, Schmp. 43—45°.

$C_{15}H_{26}O_2$  (238.4) Ber. C 75.62 H 10.98 Gef. C 76.19 H 10.92 Mol.-Gew. 231

*Pyrazol-Derivat* (Darstellung und Eigenschaften s. l. c.<sup>6</sup>): Schmp. 130—135°.

$C_{15}H_{26}N_2$  (234.4) Ber. N 11.92 Gef. N 11.77

[67/72]