

Helmut Hoch¹⁾ und Siegfried Hünig

Synthesen mit Enaminen, XX²⁾

Synthese und Ringöffnung von Cycloaddukten aus Ketenen und cyclischen Enaminen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 3. März 1972)

Es werden erstmals 2+2-Cycloaddukte aus (cyclischen) Keton-enaminen und Ketenen beschrieben. Die Addukte **25** isomerisieren monomolekular zu zwei isomeren Acyl-enaminen (z. B. **39** und **40**), wobei polare Solventien und geringe Säuremengen die Reaktion beschleunigen. Substituenten und Medium beeinflussen die Produktverteilung stark. Die Ringöffnung erfolgt nicht über eine Enolisierung als electrocyclicche Reaktion, sondern über eine dipolare Zwischenstufe, die sich nicht abfangen läßt, da sie rascher zum Acyl-enamin isomerisiert.

Syntheses with Enamines, XX²⁾

Synthesis and Ring-opening of Cycloadducts from Ketenes and Cyclic Enamines

The 2+2-cycloadducts from (cyclic) ketone-enamines and ketenes are described for the first time. The adducts (**25**) isomerise monomolecularly into two isomeric acyl enamines (e. g. **39** and **40**), the reaction being accelerated by small quantities of acid and by polar solvents. Substituents and the medium strongly influence the product distribution. The ring-opening does not proceed as an electrocyclic reaction *via* an enolisation, but *via* a dipolar intermediate, which cannot be trapped because it rapidly isomerises to the acyl enamine.

A. Problemstellung

Seit der Entdeckung der 2+2-Cycloaddition von Ketenen an Enamine zu 1-Aminocyclobutanon-(3)-Derivaten³⁾ sind zahlreiche Vertreter dieser Verbindungsklasse bekannt geworden⁴⁻⁸⁾. Allen diesen Verbindungen vom Typ **1–4** ist gemeinsam, daß sie zu offenkettigen Acyl-enaminen isomerisieren, und zwar um so leichter,

¹⁾ Unveröffentlichte Versuche Mai 1968 – Mai 1969.

²⁾ XIX. Mittell.: S. Hünig und H. Hoch, Chem. Ber. **105**, 2216 (1972).

³⁾ ^{3a)} A. G. Cook (Herausgeber), Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions, M. Dekker, New York und London 1969; ^{3b)} H. Ulrich, Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes, Vol. 9 der Serie Organic Chemistry, Academic Press, New York und London 1967; ^{3c)} D. Seebach, Methoden zur Herstellung und Umwandlung isocyclischer Vierring-Verbindungen in Houben-Weyl/Müller, Methoden der Organischen Chemie, Bd. IV/4, S. 1, G. Thieme, Stuttgart 1971; ^{3d)} S. Hünig und H. Hoch, Acylierung von Enaminen in Fortschr. chem. Forsch. **14**, 235 (1970).

^{4a)} G. Opitz, M. Kleemann, F. Zimmermann und H. Adolph, Angew. Chem. **73**, 654 (1961);

^{4b)} G. Opitz und F. Zimmermann, Liebigs Ann. Chem. **662**, 178 (1963).

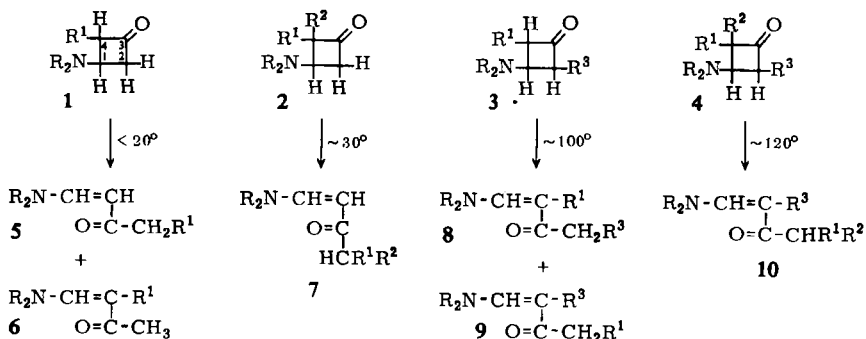
^{5a)} R. H. Hasek und J. C. Martin, J. org. Chemistry **26**, 4775 (1961); ^{5b)} **28**, 1468 (1963);

^{5c)} R. H. Hasek, P. G. Gott und J. C. Martin, ebenda **31**, 1931 (1966).

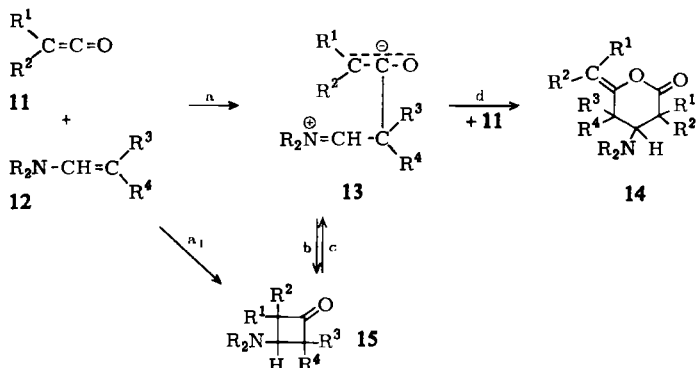
⁶⁾ G. A. Berchtold, G. R. Harvey und G. E. Wilson, J. org. Chemistry **26**, 4776 (1961).

⁷⁾ 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 l. c.^{4b)}.

je mehr Wasserstoffatome sich in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe befinden. So sind die Cycloaddukte **1**^{5b)} nur als kurzlebige Zwischenstufen durch ihre charakteristische Bande bei 1775/cm nachweisbar. Etwas stabiler erweist sich **2**^{6,7)}. Während



3 bei der Destillation stark isomerisiert⁷⁾, kann **4** weitgehend unzersetzt erhalten werden^{5b,7)}. Sobald C-2 und C-4 des Cyclobutanonringes Wasserstoff tragen, werden zwei isomere Acyl-enamine (**5**+**6** bzw. **8**+**9**) gebildet. In den anderen Fällen erfolgt die Spaltung stets so, daß die Substituenten am Acylrest erscheinen (**7** bzw. **10**). Eine Ausnahmestellung nehmen die Cycloaddukte **15** aus voll substituierten Ketenen **11** und Aldehyd-enaminen **12** ein.



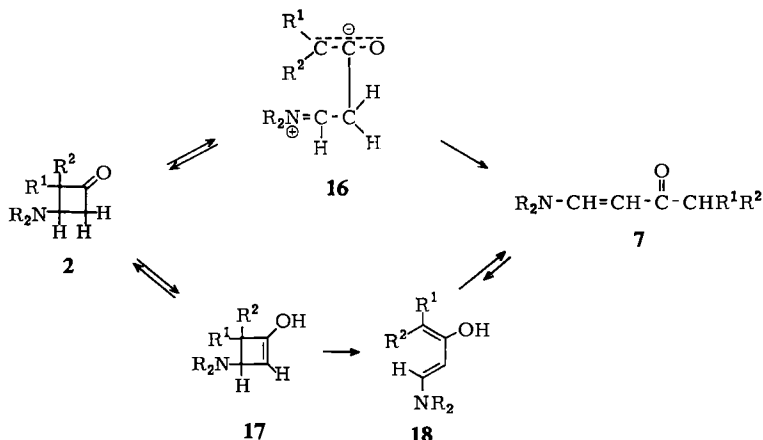
Diese Addukte sind thermisch ungewöhnlich stabil^{5b,7)}. Die Spaltung nach c zum Dipol **13**, der mit überschüssigem **11** als **14**^{8a,c)} abfangbar ist, läßt sich für R^1, R^2, R^3 und $R^4 = \text{CH}_3$ nur mit Bortrifluorid-Ätherat erzwingen⁸⁾. Lediglich für $R^1, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ und $R^3, R^4 = \text{CH}_3$ tritt freiwillige Spaltung zu **13** ein^{8a-c)}. Diese dipolare Zwischenstufe wird auch bei der Bildung von **15** durchschritten, eine Beobachtung, die auch für andere Fälle gilt^{2,9,10)}. Daneben entsteht **15** zugleich auf einem einstufigen^{8d)} Weg.

8) 8a) L. A. Feiler und R. Huisgen, Chem. Ber. **102**, 3428 (1969); 8b) R. Huisgen, L. A. Feiler und P. Otto, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 4485; 8c) R. Huisgen, P. Otto und L. A. Feiler, Angew. Chem. **80**, 759 (1968); Angew. chem. internat. Edit. **7**, 737 (1968). 8d) R. Huisgen und P. Otto, J. Amer. chem. Soc. **91**, 5922 (1969).

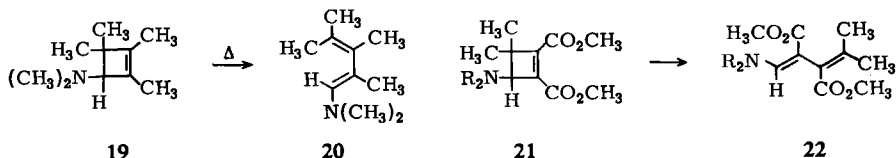
9) S. Hünig, H. J. Buysch, H. Hoch und W. Lendle, Chem. Ber. **100**, 3996 (1967).

10) S. Hünig und H. Hoch, Chem. Ber. **105**, 2197 (1972).

Im Gegensatz zu **15** muß die Ringöffnung und Isomerisierung der Cycloaddukte **1—4** nicht dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität folgen. Zwar könnte z. B. **2** in einer Retro-Mannich-Reaktion über **16** zum Acyl-enamin **7** isomerisieren. Als neuer Reaktionsweg könnte aber auch zunächst eine Enolisierung¹¹⁾ zu **17** vorgeschaltet sein, der eine electrocyclische, conrotatorische Ringöffnung¹²⁾ zu **18** folgt, das sich schließlich zu **7** stabilisiert. Tatsächlich stimmen die beobachteten Isomerisierungsprodukte **5—10** mit der möglichen Enolisierungsrichtung überein.



Hinzu kommt, daß Cyclobutanone unter dem Einfluß starker Basen rascher, unter Säurekatalyse allerdings langsamer enolisieren als die höheren Cyclanone¹³⁾. Auch die wesentlich raschere Isomerisierung von Cyclobutenen bei Anwesenheit einer 3-ständigen Aminogruppe (**19** → **20**¹⁴⁾ sowie die spontane Umwandlung von **21** in **22**¹⁵⁾ sprechen für ein Enol (z. B. **17**) als Zwischenstufe.



Dagegen läßt sich die Thermostabilität der protonierten Basen **1—4**^{4b)} sowie der Aminocyclobutenone **23**¹⁶⁾, aber auch die mit der Donorstärke des Aminrestes $\text{R}_2\text{N} = \text{Morpholino} < \text{Piperidino} < \text{Pyrrolidino}$ steigende Thermolabilität der Cycloaddukte mit beiden Reaktionswegen deuten.

11) Die Enolisierungsfähigkeit von **1—4** wurde bereits, ohne auf Folgerungen einzugehen, mit der Thermolabilität in Zusammenhang gebracht⁷⁾. Nach I. c.^{3c)}, S. 192, ist sie die Ursache der Isomerisierung.

12) R. B. Woodward und R. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. **87**, 395 (1965); Angew. Chem. **81**, 797 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 781 (1969).

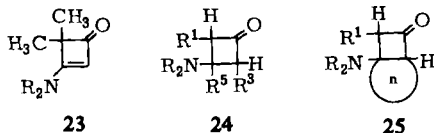
13) H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2905 (1962).

14) R. Criegee und R. Funke, Chem. Ber. **97**, 2934 (1963).

15) G. A. Berchold und G. F. Uhlig, J. org. Chemistry **28**, 1459 (1963).

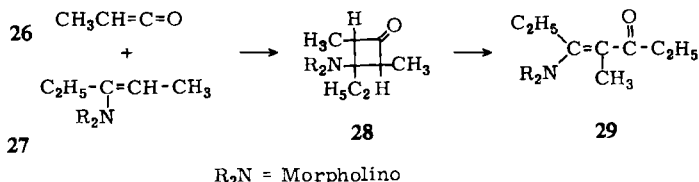
16) W. E. Truce, R. H. Davry und P. S. Bailey, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5651.

Es ist deshalb das Ziel der vorliegenden Untersuchung, den Zerfall der enolisierbaren Cycloaddukte zu klären. Um den Anschluß an frühere Ergebnisse^{2,9,10)} zu gewinnen, werden die noch unbekanntenen Cycloaddukte vom Typ **24** und besonders **25** aus Ketenen und Keton-enaminen synthetisiert und ihre Isomerisierungen studiert.



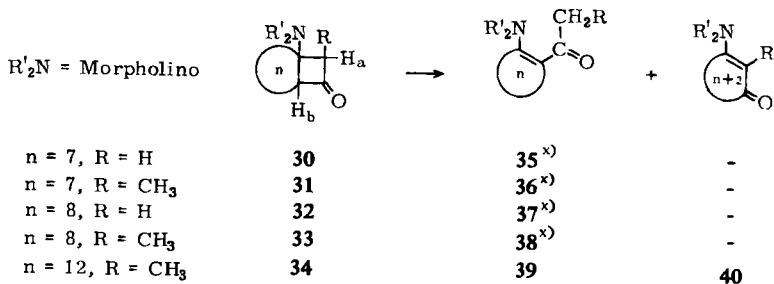
B. Cycloaddukte aus Ketenen und Keton-enaminen

Merkwürdigerweise leiten sich die zahlreichen bekannten Cycloaddukte mit Ketenen ausnahmslos von Aldehyd-enaminen ab³⁻⁸⁾. Wie das folgende Beispiel zeigt, entsteht aus dem Keton-enamin **27** und Methylketen (**26**) ebenfalls ein Cycloaddukt (**28**). **28** schließt sich in seinen Eigenschaften eng an den Typ **3** an: Es ist bei



tiefer Temperatur längere Zeit in Substanz haltbar, isomerisiert jedoch bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden quantitativ zu dem Acyl-enamin **29**, das wegen der Symmetrie von **28** als einziges Produkt entsteht.

Es gelang nunmehr, durch verlustreiche Tieftemperaturkristallisation auch die Cycloaddukte vom Typ **25** aus cyclischen Enaminen und Ketenen zu isolieren, die bereits als Zwischenprodukte nachgewiesen waren^{2,9,10)}. Die Struktur der Addukte **30–34** ist durch ihre charakteristischen IR- und NMR-Daten gesichert. Dagegen ist über die räumliche Anordnung der Substituenten am Cyclobutanonring nichts bekannt. Brauchbare NMR-Spektren sind nur von frischen Lösungen in unpolaren



IR (KBr): 1760-1780/cm

NMR [δ (ppm) in C_6H_6 oder C_2Cl_4]

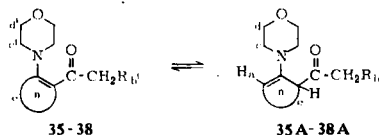
$H_a, R = H, H_b$ 2.8-3.2 m (AB-Typ)

$R = CH_3$ 0.95 d ($J = 7$ Hz)

^{x)} Sowie das unkonjugierte Isomere.

Solventien wie Benzol, Tetrachloräthylen, Schwefelkohlenstoff und Pyridin zu gewinnen. Löst man in Chloroform, Methanol oder Acetonitril, so tritt augenblicklich Gelbfärbung ein, ein Zeichen für die Isomerisierung zu **35–39**. In Substanz sind **30–34** bei -20° monatelang lagerbar, bei Raumtemperatur tritt Isomerisierung im Laufe von Stunden ein. Dabei entstehen, in Bestätigung früherer Befunde²⁾, aus **30–33** unter Erhaltung des Enaminringes ausschließlich die Acyl-enamine **35–38**. Allerdings fällt die gezeigte konjugierte Form nur bei der Umwandlung **32** \rightarrow **37** kristallin an. In Kaliumbromid zeigt **37** die CO-Schwingung bei sehr niedriger Wellenzahl (1590/cm) und die C=C-Schwingung bei 1525/cm. Aus umfangreichem Untersuchungsmaterial^{17–19)} läßt sich daraus die abgebildete *s-trans*-Konformation ableiten. Die Cycloaddukte **30**, **31** und **33** hingegen verwandeln sich in Öle, die sich durch IR-Banden bei 1705 (s), 1640 (s) mit Schulter bei 1580/cm (s) als die Acyl-enamine **35**, **36** und **38** im Gemisch mit dem unkonjugierten Isomeren zu erkennen geben (vgl. Tab. 1). Im Lösungsmittel liegen alle Acyl-enamine **35–38** als Tautomerengemisch vor, kenntlich im Falle von **35** und **37** an zwei Methylsingulets bei $\delta = 2.27$ und 2.18 ppm (etwa gleiche Anteile in Deuteriochloroform, in Deuterio-methanol nur *ein* Methylsignal); quantitativ bestimmbar an der Intensität des Vinylwasserstoff-Triplets der A-Form (Tab. 1)⁹⁾.

Tab. 1. UV- und NMR-Daten der Acyl-enamine **35–38** und ihrer Tautomeren A in Lösung



| | λ_{\max} [nm (s)] | | Solvens ^{a)} | H_A | NMR (δ in ppm) | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
| | CH ₃ OH ^{a)} | CH ₃ CN ^{a)} | | | H _{b,b'} ^{b)} | H _{c,c'} ^{c)} | H _{d,d'} ^{c)} | H _e |
| $n = 7$ R = H (35) | 360 (7980) | 344 (1950) | CD ₃ OD | — | 2.17 s | 3.27 m | 3.72 m | 1.67 m 2.55 m |
| | 218 (6650) | 222 (4580) | CDCl ₃ | 5.11 t ($J = 7$ Hz) | 2.25 s 2.18 s | 2.6–3.1 m | 3.68 m | 1.65 m 2.4 m |
| $n = 7$ R = CH₃ (36) | 360 (5560) | 330 (850) | CDCl ₃ | 5.13 t ($J = 7$ Hz) | 1.05 t 1.1 t | 2.25–3.95 m | 3.66 m | 1.60 m |
| | 310 Sch. 222 (5740) | 222 (3870) | | | ($J = 7$ Hz) | | | |
| $n = 8$ R = H (37) | 363 (9100) | 344 (5430) | CD ₃ OD | — | 2.18 s | 3.27 m | 3.70 m | 1.55 m 2.5 m |
| | 310 Sch. 218 (6900) | 322 Sch. 216 (5480) | CDCl ₃ | 4.91 t ($J = 8$ Hz) | 2.27 s 2.18 s | 3.1 m | 3.60 m | 1.55 m |
| $n = 8$ R = CH₃ (38) | 361 (5560) | 340 (1180) | CD ₃ OD | — | 0.95–1.20 m | 3.1 m | 3.7 m | 1.56 m 2.4 m |
| | 219 (6480) | 226 (6460) | CDCl ₃ | 4.89 t ($J = 8$ Hz) | 1.08 t ($J = 7$ Hz) | 2.4–3.0 m | 3.6 m | 1.55 m 2.3 m |

^{a)} Durch Isomerisierung der entsprechenden Cyclobutanonbase im Solvens erzeugt.

^{b)} Stets CH₃-Gruppe (= 3H).

^{c)} Stets 4H.

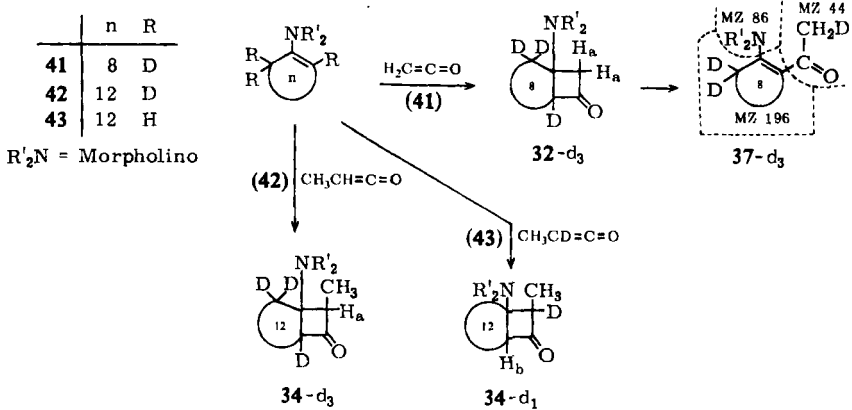
¹⁷⁾ J. Dabrowsky und K. Kaminska-Trela, Spectrochim. Acta **22**, 211 (1966).

¹⁸⁾ G. Opitz und E. Tempel, Liebigs Ann. Chem. **699**, 74 (1966).

¹⁹⁾ XV. Mitteil.: S. Hünig, H. J. Buysch, H. Hoch und W. Lendle, Chem. Ber. **100**, 3996 (1967); vorläufige Mitteil.: H. J. Buysch und S. Hünig, Angew. Chem. **78**, 145 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 128 (1966).

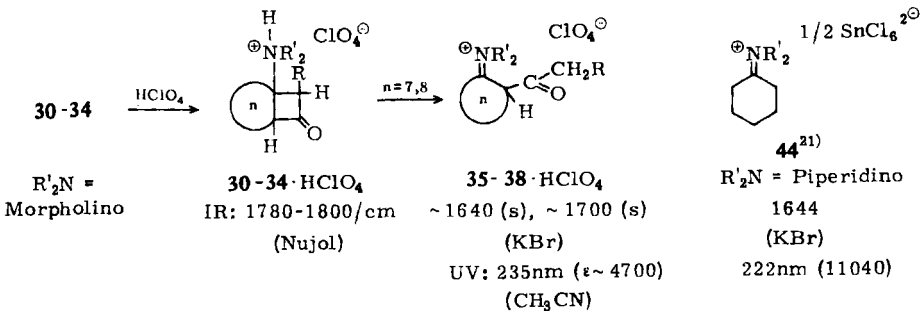
Zur Aufklärung des Isomerisierungsschemismus wurden die spezifisch deuterierten Cyclobutanone **32-d₃**, **34-d** und **34-d₃** dargestellt.

Nach der für die Deuterierung von 1-Morpholino-cyclohexen-(1) beschriebenen Methode²⁰⁾ wurden zunächst die α,α' -deuterierten Enamine **41** und **42** gewonnen, die mit Keten bzw. Methylketen die erwarteten Cycloaddukte **32-d₃** bzw. **34-d₃** liefern, in deren NMR-Spektrum das charakteristische H_b-Multipllett am Brückenkopfbereich fehlt. Der Deuterierungsgrad ist danach mit >90% anzusetzen.



Das nicht deuterierte Enamin **43** liefert mit α -Deuterio-methylketen das Cycloaddukt **34-d₁**. Während **34-d₁** und **34-d₃** wie **34** zu einem Produktgemisch isomerisieren (s. u.), entsteht aus **32-d₃** erwartungsgemäß nur ein Acyl-enamin, und zwar ebenfalls als kristallines, konjugiertes Isomeres (**37-d₃**). Dessen Struktur wird durch das Massenspektrum mit M⁺ = 240 und den Bruchstücken MZ 44, 86 und 196 gestützt.

Wie bei den Basen **1–4** bewirkt Protonierung auch bei den bicyclischen Aminocyclobutanonen **30–34** eine starke Stabilisierung des Ringes. Aus kalten Ätherlösungen fällt 70proz. Perchlorsäure die isomerenfreien Salze **30–34**·HClO₄, die meist weit oberhalb 100° schmelzen.



²⁰⁾ J. P. Schäfer und D. S. Weinberg, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1801.

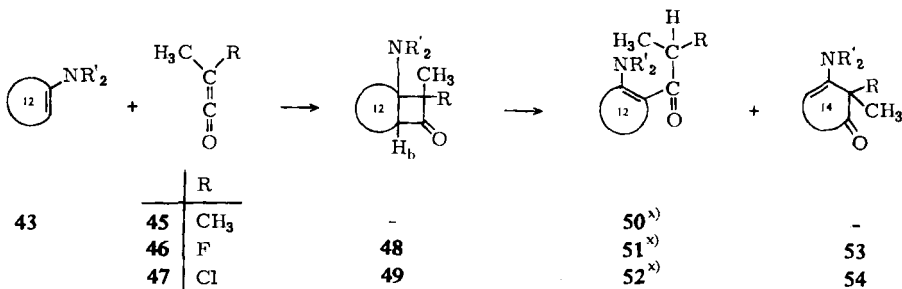
Das IR-Spektrum ist nur in Nujol zu erhalten und zeigt dort die CO-Bande gegenüber der freien Base um 15–20/cm nach höheren Frequenzen verschoben. In Kaliumbromid tritt Isomerisierung ein, so daß die Spektren weitgehend denen der protonierten Acyl-enamine **35–38**·HClO₄ entsprechen, auf deren Imoniumstruktur aus der spektroskopischen Ähnlichkeit mit Imoniumsalzen wie z. B. **44**^{21,3a)} geschlossen werden kann. Auch durch Erhitzen in Äthanol, das wahrscheinlich als Base wirkt, sind die Salze **30–33**·HClO₄ fast quantitativ in **35–38**·HClO₄ zu überführen.

Das kristalline Cycloaddukt **34** verwandelt sich bei Raumtemperatur ebenfalls in ein Öl, das aber aus den Isomeren **39** und **40**²²⁾ besteht, die vermutlich beide als Tautomerengemisch vorliegen. Das Verhältnis von **39** und **40** wurde durch Hydrolyse zu den zugehörigen Diketonen und deren Alkalisplaltung ermittelt: Nur das aus **39** entstandene 2-Propionyl-cyclododecanon^{9,10)} liefert dabei das gaschromatographisch bestimmbare Cyclododecanon (80%¹⁰⁾; zur Methode vgl. I. c.²³⁾.

Auf dieser Basis berechnet sich das Verhältnis **39** : **40** = 41 : 59 bei der Isomerisierung der freien Base **34**, während das Salz **34**·HClO₄ beim Umkristallisieren aus siedendem Äthanol zu einem 60 : 40-Gemisch isomerisiert. Die Mediumabhängigkeit der Spaltungsrichtungen wird noch ausführlich zu diskutieren sein (s. u.).

Eine einfache Klärung des Spaltungsmechanismus sollten die Cycloaddukte aus dem Enamin **43** und disubstituierten Ketenen erlauben: Gelingt es, diese Addukte unter Ringerweiterung zu isomerisieren, so sind Enolzwischenstufen vom Typ **17** in diesen Fällen ausgeschlossen.

Für diese Beweisführung wurden die Ketene **45–47** ausgewählt.



R'₂N = Morpholino

^{x)}Im Gleichgewicht mit dem unkonjugierten Isomeren.

Bei der Reaktion des Enamins **43** mit Dimethylketen (**45**) ist auch im apolaren Solvens kein Cycloaddukt nachweisbar. Die dipolare Zwischenstufe vom Typ **16** isomerisiert sich offenbar direkt zum normalen Acyl-enamin **50**, das somit als einziges Produkt auftritt.

Da sich im Reaktionsansatz mit Fluormethylketen (**46**) geringe Mengen Cycloaddukt erkennen ließen, bestand Hoffnung, die Isomerisierungsprodukte **51** und **53** fassen zu können. Eine sorgfältige Aufarbeitung förderte aber nur das normale Acyl-enamin **51** zu Tage.

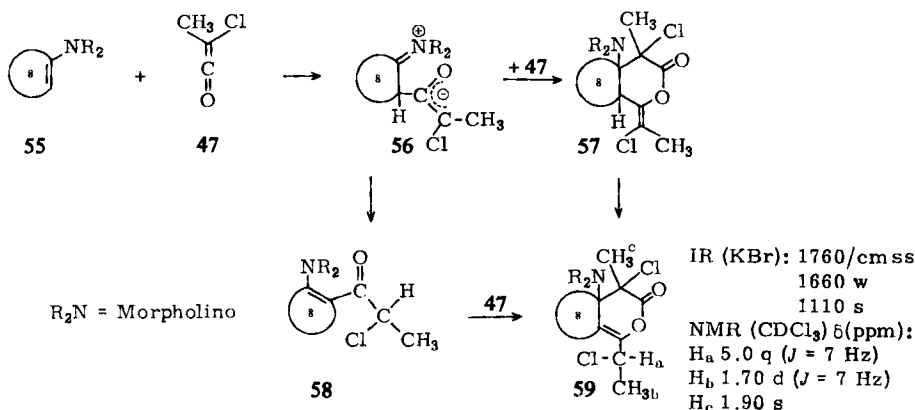
²¹⁾ G. Opitz, H. Hellmann und H. W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. **623**, 117 (1959).

²²⁾ Reindarstellung und Eigenschaften vgl. I. c.^{9,10)}.

²³⁾ S. Hünig und H. J. Buysch, Chem. Ber. **100**, 4010 (1967).

Chlormethylketen (**47**), das aus α -Chlor-propionylchlorid und Triäthylamin in Äther entsteht²⁴), addiert sich an **43** zu dem isolierbaren Addukt **49**, dessen Struktur vor allem durch die CO-Frequenz bei 1795/cm (Kaliumbromid) und das Methyl-Singulett bei $\delta = 1.70$ ppm (Tetrachloräthylen) bewiesen ist. **49** isomerisiert in polaren Lösungsmitteln rasch, wobei bis zu 70% **52** entstehen kann, das sich durch seine Folgeprodukte identifizieren läßt (s.u.). **54** oder sein Hydrolyseprodukt war bisher nicht nachzuweisen, doch ist seine Anwesenheit nicht ausgeschlossen. Mit diesen Ergebnissen scheiden die Additionen der Ketene **45**–**47** an das Enamin **43** als Test auf eine dipolare Ringöffnung der Cycloaddukte **48** und **49** aus. Lediglich die Enolisierungshypothese gewinnt an Gewicht.

Unter Bedingungen, unter denen alle beschriebenen Cyclobutanonbasen zu isolieren sind, liefert 1-Morpholino-cycloocten-(1) (**55**) mit **47** nur ein 1 : 2-Addukt.



Es ist deshalb zu vermuten, daß das dipolare Primäraddukt **56** vor dem Cyclobutanonringschluß ein zweites Mol Keten **47** zu einem ungesättigten γ -Lacton addiert. Dessen NMR-Spektrum spricht eindeutig für Formel **59**, während das IR-Spektrum auch mit der erwarteten Struktur **57** vereinbar ist. Derartige 2 : 1-Addukte sind wohl bekannt^{8, 25}), allerdings leiten sich diese durchweg von Ketenen und Enaminen ab, die beide in β -Stellung zwei Substituenten tragen, deren dipolare Zwischenstufen also nicht protomeriefähig sind (z. B. **11** + **12** \rightarrow **13** + **11** \rightarrow **14**). **56** könnte sehr wohl zunächst zum Acyl-enamin **58** protomerisieren, das erst dann in **59** übergeht.

C. Kinetik der Spaltung der Cycloaddukte

Da bei der Isomerisierung der Cyclobutanonbasen die charakteristische Bande bei ca. 1775/cm in diesem Bereich ersatzlos abgebaut wird, läßt sich die nach 1. Ordnung verlaufende Isomerisierung IR-spektroskopisch verfolgen.

a. Substituenteneinflüsse

Die in Tab. 2 zusammengefaßten Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten zeigen einen ausgeprägten Einfluß des vom Enamin stammenden Molekülteils.

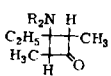






²⁴) R. Geiger, M. Rey und A. S. Dreiding, *Helv. chim. Acta* **51**, 1466 (1968).

²⁵) R. H. Hasek, P. G. Gott und J. C. Martin, *J. org. Chemistry* **29**, 2513 (1964).

Wählt man das monocyclische Addukt **28** als Vergleichssubstanz, so sieht man, daß ein angegliederter Zwölfring (**34**) sowie ein Achtring (**33**) die Isomerisierungsgeschwindigkeit der Cyclobutanonbase um den Faktor 6 bzw. 12 erhöhen, während ein Siebenring (**30**, **31**) die Spaltung des Cyclobutanonderivates drastisch verzögert. Deuteriumeinbau (**32-d₃**) verlangsamt die Umwandlung im Vergleich zu **32** nur um 1/3.

Der Rest $R = \text{CH}_3$ beschleunigt in allen untersuchten Fällen (z. B. **31**) im Vergleich zu $R = \text{H}$ (z. B. **30**) die Ringspaltung, im Gegensatz zu dem Verhalten der Typen 1–4.

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung, k_1 (min^{-1}), sowie Halbwertszeiten t (min) (in Klammern) der Isomerisierung einiger Cyclobutanonbasen ($R_2\text{N} = \text{Morpholino}$) zu Acyl-enaminen (z. B. **35**–**39**) in Tetrachloräthylen bei verschiedenen Temperaturen

| |  |  |  |  |  |  |  |
|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 28 | $n = 7, R = \text{H}$ 30 | $n = 7, R = \text{CH}_3$ 31 | $n = 8, R = \text{H}$ 32 | $n = 8, R = \text{CH}_3$ 33 | $n = 12, R = \text{CH}_3$ 34 | 32-d₃ |
| 20° | 5×10^{-4} (1400) | (8 Tage) | (5 Tage) | 3×10^{-3} (230) | 6×10^{-3} (115) | 3×10^{-3} (230) | 2×10^{-3} (350) |
| 30° | — | — | — | 9×10^{-3} (85) | 2×10^{-2} (35) | 7×10^{-3} (100) | — |
| 40° | 4×10^{-3} (170) | 5×10^{-4} (1400) | 2×10^{-3} (350) | — | — | — | — |

b. Medieneffekte

Die sehr langsame Umlagerung von **30**, dem Cycloaddukt aus 1-Morpholinocyclohepten-(1) und Keten, wird durch hydroxylhaltige Zusätze erheblich katalysiert (Tab. 3).

Tab. 3. Einfluß des Mediums auf die Halbwertszeiten der Isomerisierung des Cycloadduktes **30** zum Acyl-enamin **35** ($c \sim 2 \times 10^{-2} \text{ Mol/l}$, $t = 20^\circ$)

| | Kein Zusatz | Solvens Tetrachloräthylen | | Solvens Methylenchlorid | |
|-----------|-------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------|----------|
| | | 10 Mol-Äquivv. Methanol | 1 Mol-Äquiv. Phenol | 1 Mol-Äquiv. 3.5-Dichlorphenol | |
| $t_{1/2}$ | 8 Tage | 500 Min. | 150 Min. | 30 Min. | 230 Min. |

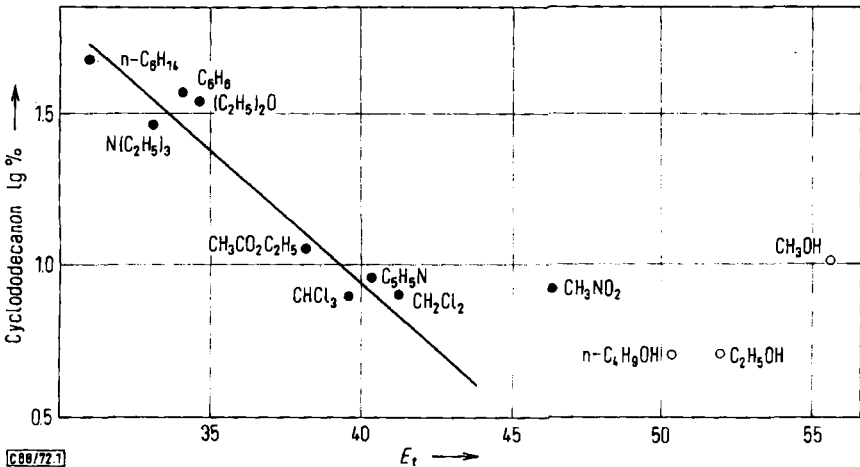
Da die katalytische Wirkung mit der Acidität des Zusatzes steigt, ist durch diese Versuche allgemeine Säurekatalyse der Isomerisierung sicher nachgewiesen. Die etwa 30fach raschere Beschleunigung der Isomerisierung beim Übergang von Tetrachloräthylen zu Methylenchlorid²⁶⁾ unterstreicht die schon qualitativ festgestellte Beschleunigung durch polare Solventien. Der gleiche Wechsel des Solvens senkt für **34** die Halbwertszeit bei 30° von 100 Min. auf etwa 5 Min.

Qualitativ gleichartige Effekte finden sich im nächsten Abschnitt.

²⁶⁾ Dieser Schluß gilt auch dann, wenn die Werte in dem sorgfältig gereinigten Methylenchlorid durch HCl-Katalyse verfälscht sein sollten (vgl. S. 2670).

D. Einfluß des Mediums auf die Spaltungsrichtung des Cycloadduktes 34

Wie bereits beschrieben, isomerisiert **34**, das Cycloaddukt aus 1-Morpholinocyclododecen-(1) (**43**) und Methylketen (**26**), zum normalen Acyl-enamin **39** und dem ringerweiterten Isomeren **40**. Das Verhältnis beider Umlagerungsprodukte — berechnet aus der Ausbeute an Cyclododecanon (s.o.) — erweist sich stark mediumabhängig (Tab. 4). Es verschiebt sich von ungefähr 10 : 90 in stark polaren Solventien zu 50 : 50 in Solventien geringer Polarität. Wie die Abbild. zeigt, besteht zwischen dem Logarithmus der Cyclododecanon-Ausbeute und den E_T -Werten der Lösungsmittel²⁷⁾ eine befriedigende lineare Abhängigkeit, wie sie auch für andere Reaktionen beobachtet wird²⁸⁾. Die Aussagekraft wird durch die Genauigkeit der Bestimmungsmethode begrenzt, vor allem aber dadurch, daß Säurespuren das Produktverhältnis deutlich verschieben können. Dies geht aus Versuchen mit Lösungsmittelgemischen hervor (Tab. 5). Damit wird die Sonderstellung der protischen Solventien und vermutlich auch des Nitromethans (Abbild.) verständlich.



Abbild. Solvensabhängigkeit des Anteiles an „normalem“ Isomerisierungsprodukt **39** aus dem Cycloaddukt **34**, ausgedrückt in % Cyclododecanon

Wie man sieht, verkleinert ein Zusatz von tertiärem Amin in allen Fällen den Anteil an **39**, dem „normalen“ Isomerisierungsprodukt. Da weder die Natur noch die Menge desamins sich auswirken, kann keine Basenkatalyse vorliegen, vielmehr muß es sich um die Unterbindung einer Säurekatalyse handeln.

Qualitative Beobachtungen bestätigen die in Tab. 3 beschriebene Erhöhung der Isomerisierungsgeschwindigkeit bei Gegenwart von Protonendonatoren: Während in „reinem“ Benzol **34** bei Raumtemperatur etwa in einem Tag isomerisiert, ist auf Zusatz von 1 Mol-Äquivalent Benzoesäure bzw. Phenol die Umlagerung nach etwa

²⁷⁾ Chr. Reichardt, Übersichtsartikel in *Angew. Chem.* **77**, 30 (1965).

²⁸⁾ Chr. Reichardt, Lösungsmittelleffekte in der Organischen Chemie, Bd. 4 der Chem. Taschenbücher, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1968.

Tab. 4. Solvenseinfluß auf die Produktverteilung bei der Isomerisierung 34 → 39 + 40 (1 mMol 34 in 30 ccm Solvens)

| Solvens | ϵ 25° | $E \left(\frac{\text{kcal}}{\text{Mol}} \right)$ | Produktverhältnis 39 ^{a)} : 40 |
|-------------------------------|----------------|---|--|
| Methanol | 32.6 | 55.5 | 13 : 87 |
| Äthanol | 24.3 | 51.9 | 5 : 95 |
| Butanol | 17.3 | 50.2 | 5 : 95 |
| Nitromethan | 38.6 | 46.3 | 8 : 92 |
| Pyridin | 12.3 | 40.2 | 9 : 91 |
| Methylenchlorid ^{b)} | 8.9 | 41.2 | 8 : 92 |
| Chloroform ^{b)} | 4.7 | 39.1 | 8 : 92 |
| Essigester | 6.0 | 38.1 | 12 : 88 |
| <hr/> | | | |
| Diäthyläther | 4.2 | 34.6 | 43 : 57 |
| Benzol | 2.3 | 34.5 | 50 : 50 |
| Tetrachloräthylen | 2.4 | — | 36 : 64 |
| Triäthylamin | 2.4 | 33.3 | 30 : 70 |
| n-Hexan | 1.9 | 30.9 | 50 : 50 |

a) 39 hydrolysiert zu 2-Propionyl-cyclododecanon, das bei der Spaltung mit Alkali 80% Cyclododecanon liefert, dessen Ausbeuten $\times 1.25$ zur Berechnung des Produktverhältnisses dienen. Die Werte sind innerhalb 1–2% reproduzierbar.

b) Mit einigen Tropfen Triäthylamin.

Tab. 5. Einfluß von Lösungsmittelzusätzen auf die Produktverteilung bei der Isomerisierung 34 → 39 + 40

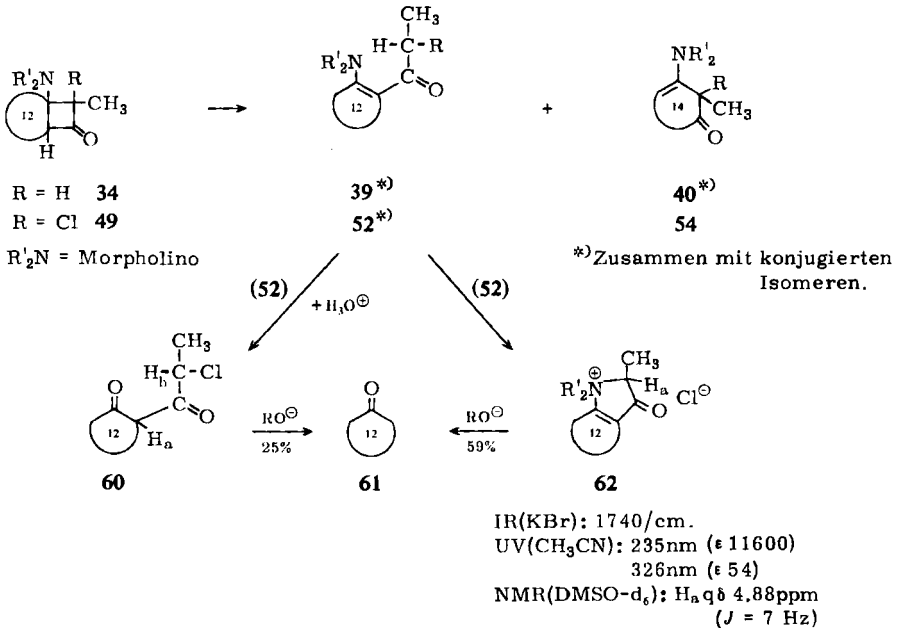
| 1. Komponente | Lösungsmittelgemisch | 2. Komponente | 3. Komponente | Produktverhältnis 39 : 40 |
|---------------------------------|----------------------|---------------|--------------------------------|------------------------------|
| Acetonitril 26 ccm | — | Äther 4 ccm | TÄÄ 1 ccm ^{a)} | 5 : 95 |
| Acetonitril 26 ccm | — | — | — | 11 : 89 |
| Acetonitril 30 ccm | — | — | — | 9 : 91 |
| Chloroform 30 ccm | — | — | TÄÄ 1 ccm ^{a)} | 9 : 91 |
| Chloroform 30 ccm | — | — | DPÄÄ 548 mg ^{b)} | 9 : 91 |
| Chloroform 30 ccm ^{c)} | — | — | — | 16 : 84 |
| Chloroform 30 ccm ^{d)} | — | — | — | 29 : 71 |
| Äther 30 ccm | — | — | TÄÄ 2 ccm ^{a)} | 35 : 65 |
| Äther 15 ccm | — | — | TÄÄ 15 ccm ^{a)} | 32 : 68 |
| Äther 30 ccm | — | — | — | 44 : 56 |
| Benzol 30 ccm | — | — | TÄÄ 1 ccm ^{a)} | 37 : 63 |
| Benzol (30 ccm) | — | — | Benzoessäure (1 Mol-Äquiv.) | 50 : 50 |
| Benzol (30 ccm) | — | — | Phenol (1 Mol-Äquiv.) | 36 : 64 |
| Benzol (30 ccm) | — | — | — | 51 : 49 |

a) TÄÄ = Triäthylamin.

b) DPÄÄ = Diisopropyläthylamin.

c) Über Kaliumcarbonat aufbewahrt.

d) Ohne Zusatz destilliert.



10 bzw. 5 Minuten beendet. Im Ganzen gesehen ist der Einfluß der Zusätze auf das Produktverhältnis gering; die zu **39** bzw. **40** führenden Übergangszustände werden von den Zusätzen weniger beeinflusst als von der Natur der Solventien.

Will man diese Enamin-Keten-Reaktion zur Kettenverlängerung von Carbonsäuren einsetzen²³⁾, so ist ein möglichst hoher Anteil an Ringerweiterungsprodukt **40** erwünscht. Nach Tab. 5 erweist sich nunmehr das aus ganz anderen Gründen gewählte Reaktionsmedium Chloroform/Triäthylamin²³⁾ als nahezu optimal.

Leider ließ sich an dem mit Chlormethylketen erhaltenen Cycloaddukt **49** die Lösungsmittelabhängigkeit der Isomerisierung zu **52** und **54** nicht verfolgen. Wie schon gesagt, ist nur **52** nachgewiesen. Wie im Falle von **34** beschleunigen polare Solventien auch die Isomerisierung von **49**. In Äther ist **49** bei 20° nach 2 Stdn. verschwunden, in Nitromethan schon nach 15 Min. (IR). Hydrolysiert man die Reaktionslösung anschließend sauer, so sind aus dem Isomerisierungsansatz in Äther 65% eines Halogendiketons zu isolieren. Diesem kommt die Struktur **60** zu: Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen anderer 2-Acyl-cyclododecanone überein²⁹⁾; außerdem liefert die Säurespaltung⁹⁾ 25% Cyclododecanon (**61**); die entsprechende Fluorverbindung ergibt 42% **61**¹⁰⁾. Es kann also nicht das Hydrolysenprodukt von **54** vorliegen, dessen Säurespaltung kein **61** liefern kann. Durch saure Hydrolyse des in Nitromethan isomerisierten **49** sind nur 20% **60** zu gewinnen. Zu 66% liegt eine wasserlösliche Verbindung vor, die sich als schwerlösliches Perchlorat abscheiden läßt. Dem Kation ist sehr wahrscheinlich Struktur **62** zuzusprechen: Die UV-Absorption bei 235 nm ($\epsilon = 11600$) und 326 nm ($\epsilon = 54$) ist nach Lage und Intensität

²⁹⁾ S. Hünig und H. Hoch, Liebigs Ann. Chem. **716**, 68 (1968).

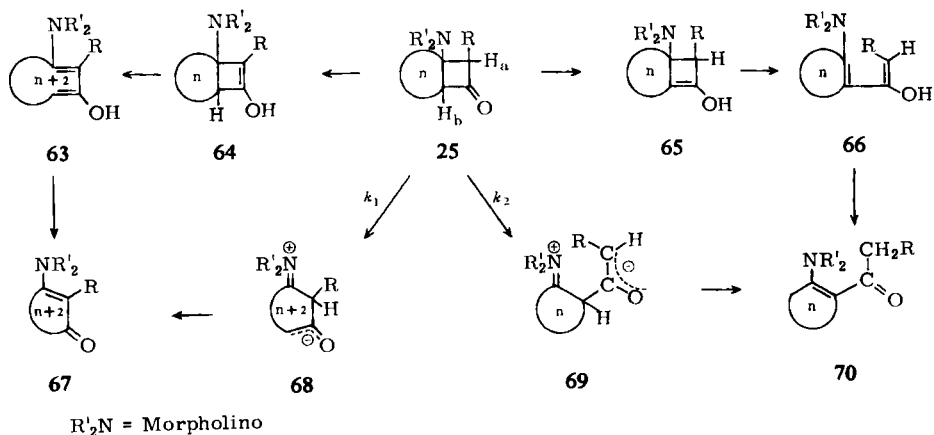
typisch für α,β -ungesättigte Ketone³⁰. Die IR-Bande bei 1740/cm deutet zwar eher auf ein gesättigtes Fünfringketon³¹, doch dürfte die Frequenzerniedrigung durch die konjugierte Doppelbindung von der angeschlossenen Ammoniumgruppe weitgehend aufgehoben werden. Jedenfalls liegt das Isomere ohne konjugierte Doppelbindung, wie es aus **54** zu erwarten wäre, nicht vor: Das NMR-Signal bei niedrigster Feldstärke ist ein Quartett ($\delta = 4.88$ ppm, $J = 7$ Hz), das somit dem H-Atom des Fünfringes zugeordnet werden muß, während der Vinyl-Wasserstoff des unkonjugierten Isomeren als Triplet abgebildet werden müßte (vgl. Tab. 1). Außerdem enthält **62** noch den Zwölfring des eingesetzten Enamins, da mit Alkoholat⁹ 59% **61** entstehen. Bei der Isomerisierung von **49** in Methanol bilden sich ebenfalls erhebliche Mengen an **62**.

Die Lösungsmittelabhängigkeit der Isomerisierungsrichtung von **49** kann also mit der Methode der Säurespaltung (\rightarrow Ausbeute an **61**) hier nicht studiert werden, da **61** nicht nur aus **60**, sondern auch aus **62** stammen kann, deren relativer Anteil im Ansatz nicht bekannt ist. Um Rückschlüsse ziehen zu können, muß man das Verhältnis **60** : **62** aber kennen, da beide Produkte unterschiedliche Mengen an **61** liefern.

E. Chemismus der Isomerisierung von 1-Amino-cyclobutanonen-(3)

Mitbearbeitet von *W. Brenninger*

Eingangswurden zwei Möglichkeiten für die Ringöffnung der Cycloaddukte diskutiert: Reaktion über einen Dipol (**2** \rightarrow **16** \rightarrow **7**) oder über ein Enol (**2** \rightarrow **17** \rightarrow **18** \rightarrow **7**). Für die untersuchten Derivate **25** gelten die entsprechenden Wege, die beide zu **67** und **70** führen können.



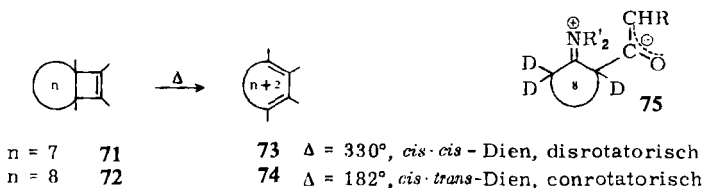
³⁰ Vgl. *H. H. Jaffé und M. Orchin, Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy*, S. 206, J. Wiley & Sons, New York 1962.

³¹ Vgl. *L. J. Bellamy in Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution*, S. 115, D. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1966.

Von den beschriebenen Befunden treffen ein Teil für beide Möglichkeiten zu: Die mit der Polarität des Solvens wachsende Isomerisierungsgeschwindigkeit und die starke Säurekatalyse lassen sich sowohl durch eine raschere Bildung der dipolaren Zwischenstufe als auch durch eine Erhöhung der Enolisierungsgeschwindigkeit deuten. Wenn letztere entscheidend ist, sollte vor allem Basenkatalyse¹³⁾ vorliegen, die aber nicht beobachtet wird (S. 2670).

Der Einfluß der Ringgröße n des angegliederten Ringes in **25** auf die Spaltungsrückgang scheint zunächst der Enolisierungshypothese zu widersprechen. Beim Übergang von $n = 12$ zu $n = 8$ und 7 sollte die Enolisierung zu **65** und damit die Isomerisierung zu **70** wegen der wachsenden Winkelspannung energetisch immer ungünstiger werden. Dennoch ist der Weg über das Enol **65** nicht auszuschließen, da die Isomerisierung zu **67** über das Enol **64** durch den noch höheren Energieinhalt der entstehenden mittleren Ringe **63** ($n + 2 = 9$ oder 10) verbaut sein kann.

Zu dieser Vorstellung paßt der starke Rückgang der Isomerisierungsgeschwindigkeit beim Übergang von **25**, $n = 8$ zu $n = 7$. Dieser wird bei den thermischen Isomerisierungen von **71** und **72** zu **73** und **74** ebenfalls beobachtet, da erst bei $n = 8$ die symmetrieerlaubte conrotatorische Ringöffnung sterisch möglich wird^{1,32)}.



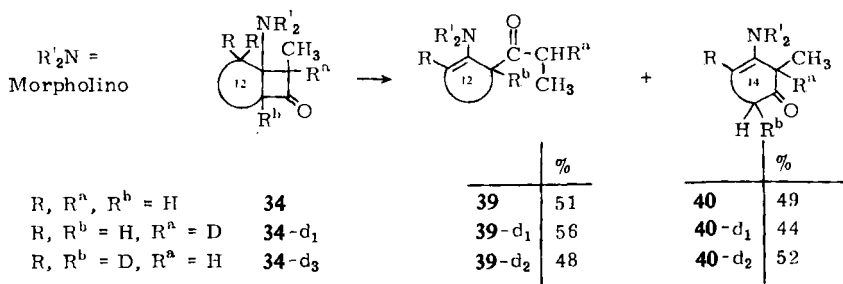
Die Isomerisierung über vorgelagerte Enole ist jedoch zumindest in einem Falle auszuschließen: **32** isomerisiert nur 1.5mal schneller als die gleiche Verbindung mit Deuterium an Stelle von H_b ($= 32-d_3$). Auch in Gegenwart von Pyridin gelang es nicht, in **32** ohne Öffnung des Vierrings Deuterium einzubauen (NMR). Unter diesen Bedingungen wäre jedoch am ehesten mit H-D-Austausch ohne Katalyse der Ringöffnung zu rechnen. Die Enolisierung kann also nicht vorgelagert, sondern müßte geschwindigkeitsbestimmend sein. Dafür ist der beobachtete Isotopeneffekt jedoch viel zu klein. Er ist jedoch mit einem sekundären Isotopeneffekt bei der Bildung der dipolaren Zwischenstufe **75** vereinbar.

Trotz seiner prinzipiellen Bedeutung hat dieses Beispiel seine Grenzen, da nur *eine* Isomerisierungsrichtung beschränkt wird bzw. nachweisbar ist.

Um eine allgemein gültige Aussage machen zu können, wurden die deuterierten Cycloaddukte **34-d₁** und **34-d₃**, in denen im Vergleich zu **34** H_a bzw. H_b spezifisch durch Deuterium ersetzt ist, der Isomerisierung in Benzol unterworfen. Sollte dieser Umlagerung eine geschwindigkeitsbestimmende Enolisierung vorausgehen, so muß sich der Isotopeneffekt der Protonenablösung im Verhältnis der beiden Umlagerungsprodukte ausdrücken. Da die Halbwertszeiten von **34** denen des Cycloadduktes **32** mit angegliedertem Achtring entsprechen (Tab. 2), ist auch für **34** ein vorgelagertes

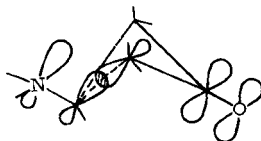
³²⁾ J. I. Brauman und D. M. Golden, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1920 (1968); vgl. J. I. Brauman, L. E. Ellis und E. E. van Tamelen, ebenda **88**, 846 (1966); R. Criegee, G. Bolz und R. Askani, Chem. Ber. **102**, 275 (1969); vgl. auch l. c.^{3e)}.

Enolisierungsgleichgewicht unwahrscheinlich. Die ungünstigen Eigenschaften von **34** verboten eine direkte Prüfung. Da die Enolisierung laut Tab. 5 allgemein säurekatalysiert sein müßte, darf man mit einem Isotopeneffekt von $k_{C-H}/k_{C-D} \cong 2$ als untere Grenze rechnen, selbst bei einem Deuterierungsgrad von nur 75–85% (siehe experimenteller Teil). Bei Ketonen findet man nämlich den Faktor $\sim 5^{33}$.



Unter diesen Voraussetzungen muß sich also das bei **34** beobachtete Produktverhältnis $39:40 = 51:49$ (Tab. 5) bei Einsatz von **34-d₁** auf mindestens 67:33 und bei Einsatz von **34-d₃** auf mindestens 33:67 verschieben. Tatsächlich treten aber die deuterierten Isomerisierungsprodukte **39-d** und **40-d** ebenfalls im Verhältnis $\sim 50:50$ auf.

Damit ist eindeutig erwiesen, daß eine electrocyclische Ringöffnung von 3-Aminocyclobutanonen über deren Enolform nicht eintritt. Die Ringöffnung muß vielmehr auch hier als Retro-Mannich-Reaktion über Zwitterionen vom Typ **68** und **69** erfolgen. Diese durch Säure und polare Solventien beschleunigte Fünfzentrenreaktion ist auf eine Geometrie angewiesen, die im Übergangszustand eine Überlappung der sich bildenden p-Orbitale mit den vorhandenen n- und π -Orbitalen erlaubt³⁴. Für einen ebenen Ring wäre nur die Wechselwirkung mit dem n-Elektronenpaar des Stickstoffatoms gesichert; die Überlappung mit den CO- π -Elektronen ermöglicht erst der Dihedral-Winkel von $\Theta = \sim 30^\circ$ im Cyclobutanonring³⁵, der sich im Übergangszustand, wie in **76** angedeutet, sicherlich noch vergrößert. Diese diffizilen Effekte machen verständlich, daß Substituenten in **25** sowie das Medium nicht nur die experimentell gemessene Spaltungsgeschwindigkeit $k = k_1 + k_2$, sondern auch das Verhältnis k_1/k_2 stark beeinflussen.



76

³³ C. G. Swain, E. C. Stivers, J. F. Renwer und L. J. Schaad, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5885 (1958).

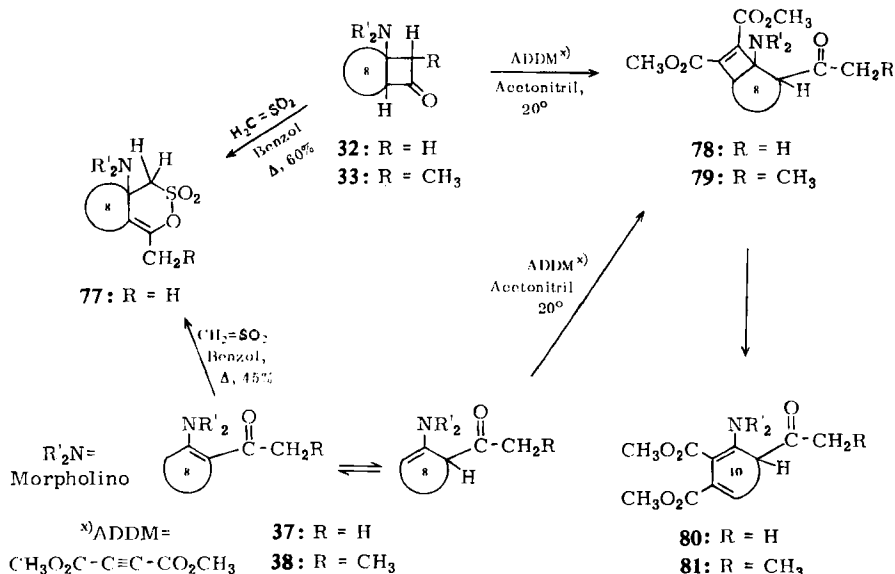
³⁴ C. A. Grob, Angew. Chem. **81**, 543 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 535 (1969).

³⁵ Zur gewinkelten Konformation des Cyclobutanons vgl. A. Hassner und R. Fletcher, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 5053; N. J. Turro und R. B. Gagosian, J. Amer. chem. Soc. **92**, 2036 (1970); J. R. Durig und W. H. Green, J. molecular Spectroscopy **27**, 95 (1968); J. Salaun und J. M. Conia, Bull. Soc. chim. France **1968**, 3730; J. B. Lambert und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **87**, 3884 (1965).

Unter diesem Aspekt läßt sich die mit wachsender Substituentenzahl steigende Stabilität der 3-Amino-cyclobutanone ($1 < 2 < 3 < 4 < 15$) als sterische Behinderung der Ringdeformation im Übergangszustand verstehen.

F. Versuche zum Nachweis der dipolaren Zwischenstufe

Nachdem die Ringöffnung der Aminocyclobutanonbasen **30**–**33** ausschließlich über die dipolare Zwischenstufe **69** verläuft, sollte es möglich sein, **69** mit bewährten Reagentien für 1,3- bzw. 1,4-Dipole³⁶⁾ abzufangen. Alle Versuche hierzu, durchgeführt am Cycloaddukt **32**, sind bisher gescheitert. So reagiert **32** mit Phenylisocyanat und -isothiocyanat ohne und mit Solvens exotherm unter Verharzung; lediglich *N*-Phenylcarbamoyl-morpholin kann isoliert werden³⁷⁾. Auch der sonst recht aktive Fänger Schwefelkohlenstoff versagt: Beim Kochen unter Rückfluß isomerisiert **32** lediglich zum Acyl-enamin **37**.



Sulfen, aus Mesylchlorid und Triäthylamin in der siedenden benzolischen Lösung von **32** erzeugt, liefert ein definiertes 1:1-Addukt der erwarteten Struktur **77**, das aber in gleicher Weise aus dem Acyl-enamin **37** entsteht³⁸⁾.

Acetylendicarbonsäure-dimethylester versagt ebenfalls, selbst wenn man diesen als Lösungsmittel einsetzt. Es entstehen aus **32** bzw. **33** stets die Addukte **80** bzw. **81**, deren bicyclische Vorstufen **78** bzw. **79** nicht faßbar sind. Die Struktur der Addukte läßt erkennen, daß sie sich von **37** und **38** ableiten. Dementsprechend führen diese Acyl-enamine zum gleichen Produkt. Die Addition von Acetylendicarbonsäureester

³⁶⁾ R. Gompper, *Angew. Chem.* **81**, 348 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 312 (1969).

³⁷⁾ Vgl. die ähnlichen Beobachtungen beim 1-Morpholino-2-acetyl-cyclohexen-(1)¹⁸⁾.

³⁸⁾ Vgl. die entsprechenden Addukte mit makrocyclischen Enaminen¹⁰⁾.

an Enamine mit nachfolgender Vierringöffnung ist bekannt³⁹⁾, so daß sich die Struktur von **80** und **81** durch Vergleich der physikalischen Daten leicht festlegen ließ. Immerhin ist erstaunlich, daß sich auch die Acyl-enamine **37** und **38** nur als Enamine verhalten, obwohl das konjugierte Tautomere im Gemisch vorliegt⁴⁰⁾.

Wie diese Versuche zeigen, isomerisieren die aus **32** und **33** entstehenden dipolaren Zwischenstufen rascher unter Protonenverschiebung zu den Acyl-enaminen **37** und **38** als sie abgefangen werden können. Im Falle der Sulfenaddition muß außerdem mit einem elektrophilen Angriff am Carbonylsauerstoff des Cycloadduktes **32** gerechnet werden, das somit aktiv geöffnet und in das Cycloaddukt **77** übergeführt würde. In durchaus analoger Weise ist die Reaktion eines Diphenylketen-Enamin-Cycloadduktes mit überschüssigem Diketen zu betrachten^{8a)}.

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

Wir danken Herrn Dipl.-Chem. *N. Pelz* für die Aufnahme der Massenspektren mit dem Gerät SM 1-BH der Firma Varian-MAT (Leihgabe der *Stiftung Volkswagenwerk*).

Herrn Dr. *D. Scheutzw* danken wir für seine Hilfe bei der Aufnahme und Interpretation komplexer NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Analytische Methoden: Schmp. im Röhrchen, korrigiert (Schmp.-Apparat Büchi). UV-Spektren: Cary-14 Spektrophotometer, IR-Spektren: Infracord 137 (Perkin-Elmer) und IR-10 (Beckman), ¹H-NMR-Spektren Varian A 60 (TMS $\delta = 0$ ppm).

Die reaktionskinetischen Untersuchungen im IR wurden am IR-21 (Perkin-Elmer) aufgenommen unter Verwendung von 0.05-cm-NaCl-Küvetten gegen Kompensationsküvette. Die Proben wurden einem Reaktionskolben, der in einen Ultrathermostaten eingetaucht war, entnommen. Eichkurven für die verwendeten Substanzen stellten die Linearität zwischen Extinktion bzw. Transparenz im gemessenen Konzentrationsbereich sicher.

Molekulargewichte: osmometrisch in Benzol oder Chloroform, bestimmt mit einem Hewlett-Packard-Dampfdruckosmometer.

Äquivalent-Gewichte wurden durch Titration mit HClO₄/Eisessig gegen Kristallviolett⁴¹⁾ bestimmt.

Die analytische Gaschromatographie wurde mit dem Varian Aerograph 550 mit FID, Kol 1/8 in \times 5 ft, SE 30 (5%), durchgeführt (Ofentemp. 140°, N₂-Flußgeschw. 25 cc/Min.). Die Methode der quantitativen Bestimmung des Cyclododecanons nach alkalischer Spaltung der β -Diketone wurde früher eingehend beschrieben²³⁾.

Ausgangs-Cyclanone und Enamine: Cycloheptanon (Heinrich Mack, Illertissen), Cyclooctanon und Cyclododecanon, Morpholin (Badische Anilin- & Soda-Fabrik). Die Enamine

³⁹⁾ I. c. 15); K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goddlett und J. G. Thewett, *J. org. Chemistry* **28**, 1464 (1963); L. A. Paquette und R. W. Begland, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4685 (1966).

⁴⁰⁾ Vgl. das entsprechende Verhalten makrocyclischer Acyl-enamine gegen Sulfen und Diketene¹⁰⁾.

⁴¹⁾ P. C. Markunas und J. A. Riddick, *Analytic. Chem.* **23**, 337 (1951).

wurden nach bekannten Vorschriften^{3a, 3d}) dargestellt (Amin, Cyclanone in Toluol in Gegenwart von katalytischen Mengen Säure), 3-Morpholino-penten-(2) wurde dargestellt nach Stork⁴²).

Allg. Arbeitsvorschrift zur Darstellung der cyclischen Ringketone 25 (n = 7, 8, 12) und des Cyclobutanons 28 durch Cycloaddition von Ketenen (1 Mol-Äquivalent Acetyl- bzw. Propionylchlorid in Gegenwart von 2–3 Mol-Äquiv. Triäthylamin) an entsprechende Morpholin-enamine: In einem mit N₂ gefüllten Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter mit Druckausgleich werden 0.075–0.15 Mol *Enamin* in 50–80 ccm trockenem Äther mit 2–3 Mol-Äquiv. *Triäthylamin* versetzt. Die Lösung wird unter Überleiten von N₂ im Eisbad abgekühlt und zur kalten Lösung innerhalb von 1/2–1 Stde. die Lösung von 1 Mol-Äquiv. *Säurechlorid* in 50–60 ccm Äther getropft. Die weißliche Suspension von Triäthylammoniumchlorid in Äther wird 3–4 Stdn. unter N₂ gerührt. Nach Absaugen wird das klare, farblose bis höchstens leicht gelbliche äther. Filtrat *in der Kälte* von den flüchtigen Solventien befreit (Aufheizen bedingt Isomerisierung der Cycloaddukte!). Der ölige, oft mit kleinen Kristallen durchsetzte Rückstand wird mit etwa 50–70 ccm Petroläther (50–70°) versetzt. Die weiteren Aufarbeitungsmethoden passen sich dem speziellen Fall an und werden im folgenden beschrieben. Alle Cycloaddukte müssen bei etwa –20° aufbewahrt werden und sind so monatelang haltbar.

Allg. Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydroperchlorate der 3-Amino-cyclobutanon-Basen 25: Da sich die Salze kaum ohne Isomerisierung umkristallisieren lassen, werden nur reine Cycloaddukte eingesetzt. Zur Lösung von 1.00 g *3-Amino-cyclobutanon-Base 25* in 30–50 ccm Äther wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren langsam überschüssige 70proz. *Perchlorsäure*-Lösung getropft. Sobald überschüss. Säure vorliegt, setzen sich die *Hydroperchlorate* kristallin ab (mitunter fördert kräftiges Anreiben die kristalline Abscheidung). Die Salze werden abgesaugt, mit viel Äther intensiv gewaschen und i. Vak. getrocknet (Umkristallisation aus Äthanol führt zur Isomerisierung). Ausb. fast quantitativ. Die mit I bezeichneten Substanzen enthalten neben dem Hydroperchlorat der 3-Amino-cyclobutanon-Basen (25 · HClO₄) noch geringe Mengen Imoniumperchlorat (durch Protonierung des isomeren Acyl-enamins, das durch geringe Isomerisierung bei dieser Reaktion entstanden ist). Diese lassen sich mit den angewandten Methoden nicht abtrennen, sind aber im IR-Spektrum durch Absorptionen bei 1700 und 1640/cm neben der intensiven Cyclobutanon-Bande bei 1780/cm zu erkennen. IR in Nujol, durch KBr-Technik teilweise Isomerisierung.

3-Morpholino-2.4-dimethyl-3-äthyl-cyclobutanon (28): Der mit 50 ccm Petroläther (50–70°) versetzte Reaktionsrückstand (s. allg. Arbeitsvorschrift) aus der Umsetzung von 15.5 g (0.1 Mol) *3-Morpholino-penten-(2)*, 35 ccm *Triäthylamin* und 9.25 g (0.1 Mol) *Propionylchlorid* wird auf –78° unter Anreiben abgekühlt. Dabei fallen 7.02 g (33%) **28** kristallin aus, die mit gekühltem Petroläther ausgewaschen werden. Tieftemperaturkristallisation aus Äther (lösen bei Raumtemp.) liefert **28** vom Schmp. 49–53°. — IR (KBr): Cyclobutanon-Carbonyl 1765/cm.

C₁₂H₂₁NO₂ (211.3) Ber. N 6.63

Gef. N 6.65 Mol.-Gew. (Benzol) 202; Äquiv.-Gew. 216

28 · HClO₄: Schmp. 212–218° (enthält wenig Isomerisierungsprodukt I). — IR (Nujol): 1782/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

C₁₂H₂₂NO₂ClO₄ (311.8) Ber. C 46.23 H 7.11 Cl 11.37 Gef. C 46.39 H 7.11 Cl 11.45

⁴²) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrell, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 (1963).

1-Morpholino-bicyclo[5.2.0]nonanon-(8) (**30**): Die Petrolätherlösung (s. allg. Arbeitsvorschrift) des Ansatzes aus 27.2 g (0.15 Mol) *1-Morpholino-cyclohepten-(1)*, 30.2 g (0.30 Mol) *Triäthylamin* und 11.8 g (0.15 Mol) *Acetylchlorid* wird im Eisbad abgekühlt und angerieben, dabei scheiden sich einige Kristalle ab. Beim Abkühlen über Nacht auf -5 bis -10° fallen 13.8 g (41%) große, farblose Kristalle von **30** aus, die mit gekühltem Petroläther gut ausgewaschen werden. Schmp. $59-63^\circ$ (ab 57° sinternd).

IR (C_2Cl_4): 1780/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (C_2Cl_4): $\delta = 2.78$ ppm (s), 2.81 (s, H_A); 3.32–3.22 (m, H_B); 2.5 (m), 3.6 (m, Morpholin- CH_2); 1.5 (m), 1.9 (m, Ring- CH_2).

$C_{13}H_{21}NO_2$ (223.3) Ber. N 6.26

Gef. N 6.15 Mol.-Gew. (Benzol) 218; Äquiv.-Gew. 223

30· $HClO_4$: Zers.-P. $152-154^\circ$ (ab 135° Verfärbung). — IR (Nujol): 1785/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

$C_{13}H_{22}NO_2]ClO_4$ (323.8) Ber. C 48.23 H 6.85 Cl 10.95 Gef. C 48.72 H 7.16 Cl 11.09

1-Morpholino-9-methyl-bicyclo[5.2.0]nonanon-(8) (**31**): Die Petrolätherlösung (s. allg. Arbeitsvorschrift) des Ansatzes aus 27.5 g (0.15 Mol) *1-Morpholino-cyclohepten-(1)*, 30.2 g (0.3 Mol) *Triäthylamin* und 13.9 g (0.15 Mol) *Propionylchlorid* wird unter Anreiben auf -78° abgekühlt. Nachdem sich die ersten Kristalle gebildet haben, beginnt die Kristallisation fast plötzlich unter Abscheidung von farblosem **31**, das gut mit gekühltem Petroläther ($50-70^\circ$) ausgewaschen wird. Ausb. 10.3 g (29%), Schmp. $61-63^\circ$. Nach Tieftemp.-Kristallisation aus Äther (lösen bei Raumtemp.) Schmp. $70-71^\circ$. — IR (C_2Cl_4): 1775/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (Benzol): $\delta = 3.2-2.8$ ppm (m, H_A und H_B); 2.25 (m), 3.65 (m, Morpholin- CH_2); 1.50 (m, Ring- CH_2); 0.95 (d, CH_3 , $J = 7$ Hz).

$C_{14}H_{23}NO_2$ (237.3) Ber. N 5.89

Gef. N 5.79 Mol.-Gew. (Benzol) 232; Äquiv.-Gew. 240

31· $HClO_4$: Schmp. $107-110^\circ$. — IR (Nujol): 1785/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

$C_{14}H_{24}NO_2]ClO_4$ (337.8) Ber. Cl 10.50 Gef. Cl 10.21

Das Petroläther-Filtrat wird nach Abtrennung von **31** i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand in 50–70 ccm Äther gelöst und mit 50 ccm ca. 5 n HCl durch 6stdg. Rühren bei Raumtemp. hydrolysiert. Nach der früher beschriebenen allg. Arbeitsvorschrift¹⁰ werden mit methanolischer *Cu-Acetat*-Lösung 2.11 g (3.5%) *Cu-Chelat-Komplex des 2-Propionyl-cycloheptanons* (β -Diketon nach NMR-Analyse) ausgefällt. Zers.-P. $\sim 190^\circ$.

1-Morpholino-bicyclo[6.2.0]decanon-(9) (**32**): Beim Versetzen des öligen, mit Kristallen durchsetzten Rückstandes, der nach der allg. Arbeitsvorschrift als Rückstand der äther. Lösung bleibt, mit Petroläther ($50-70^\circ$) fallen schon bei Raumtemp. farblose Kristalle aus. Ausgehend von 14.6 g (0.075 Mol) *1-Morpholino-cycloocten-(1)*, 15.1 g (0.15 Mol) *Triäthylamin* und 5.88 g (0.075 Mol) *Acetylchlorid* werden 4.80 g (27%) farbloses, kristallines **32** isoliert, Schmp. $64-67^\circ$. Nach Tieftemperatur-Kristallisation aus Äther oder Aceton (lösen bei Raumtemp.) Schmp. $74-77^\circ$. — IR (C_2Cl_4): 1785/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (C_6H_6): δ_A 1.96, δ_B 2.99 ppm ($J_{AB} = 16.5$ Hz, $H + H_A$; long range-Aufspaltung des B-Teiles mit $J = 3.5$ Hz); 2.13 (m), 3.55 (m, Morpholin- CH_2); 1.48 (m, Ring- CH_2).

$C_{14}H_{23}NO_2$ (237.3) Ber. N 5.89 Gef. N 5.79 Äquiv.-Gew. 238

32· $HClO_4$: Zers.-P. $86-89^\circ$. — IR (Nujol): 1780/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

$C_{14}H_{24}NO_2]ClO_4$ (337.8) Ber. Cl 10.5 Gef. Cl 10.7

Nach Abtrennung von **32** und Aufarbeitung des Hydrolysats auf β -Diketon fällt mit *Kupferacetat* 260 mg hellgrüner *Chelat-Komplex* des *2-Acetyl-cyclooctanons* (Eigenschaften vgl. l. c.²⁹⁾).

1-Morpholino-10-methyl-bicyclo[6.2.0]decanon-(9) (**33**) fällt beim Versetzen des öligen Rückstandes (nach der allg. Arbeitsvorschrift erhalten) mit Petroläther (50–70°) bei Raumtemp. kristallin an. Bei einem Ansatz von 19.5 g (0.10 Mol) *1-Morpholino-cycloocten-(1)*, 0.2 Mol *Triäthylamin* und 9.25 g (0.10 Mol) *Propionylchlorid* lassen sich 4.23 g (17%) farbloses, kristallines **33** erhalten, Schmp. 56–60°. Nach Tieftemperaturkristallisation aus Aceton (lösen bei Raumtemp.) Schmp. 74–78°. — IR (C_2Cl_4): 1775/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (C_2Cl_4): $\delta = 3.2\text{--}2.8$ ppm (m, H_a und H_b); 2.5 (m), 3.7 (m, Morpholin- CH_2); 1.5 (m, Ring- CH_2); 0.96 (d, CH_3 , $J = 7$ Hz).

$C_{15}H_{25}NO_2$ (251.4) Ber. N 5.58 Gef. N 5.51 Äquiv.-Gew. 253

33· $HClO_4$: Schmp. 173–176° (enthält etwas Isomerisierungsprodukt I, kenntlich an schwachen IR-Banden bei 1700 und 1640/cm). — IR (Nujol): 1780/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

$C_{15}H_{26}NO_2]ClO_4$ (351.8) Ber. Cl 10.08 Gef. Cl 10.20

Nach Abtrennung von **33** und Aufarbeitung des Hydrolysats auf β -Diketon fallen mit *Kupferacetat* 2.38 g (5.6%) hellgrüner *Cu-Chelat-Komplex* des *2-Propionyl-cyclooctanons*.

1-Morpholino-14-methyl-bicyclo[10.2.0]tetradecanon-(13) (**34**): Die nach der allg. Vorschrift aus 81.5 g (0.325 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)*, 30.0 g (0.325 Mol) *Propionsäurechlorid* und 113 ccm *Triäthylamin* erhaltene Ätherlösung wird nach Abfiltrieren der Salze bei 0° auf 150 ccm eingeeengt. Beim Anreiben fallen Kristalle, die nach 2 Stdn. bei etwa –20° abgesaugt und mit wenig Petroläther gewaschen werden. Das Rohprodukt (Schmp. 59–63°) wird sofort in 200 ccm Äther bei Raumtemp. gelöst und die Lösung sogleich in Methanol/Trockeneis abgekühlt. Beim Anreiben bilden sich Kristalle, die nach 1 Stde. abgesaugt, mit wenig Petroläther gewaschen und sofort i. Vak. getrocknet werden. 31.3 g (31%) **34** vom Schmp. 66–67°.

IR (KBr): 1763/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (Benzol): $\delta = 2.9\text{--}3.4$ ppm (m, H_a und H_b); 2.4 (m), 3.6 (m, Morpholin- CH_2); 1.34 (m, Ring- CH_2); 0.96 (d, CH_3 , $J = 7$ Hz).

$C_{19}H_{33}NO_2$ (307.5) Ber. N 4.56 Gef. N 4.50 Äquiv.-Gew. 311

34· $HClO_4$: Schmp. 137–143°. — IR (Nujol): 1786/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

$C_{19}H_{34}NO_2]ClO_4$ (407.9) Ber. C 55.94 H 8.40 Cl 8.69 Gef. C 56.12 H 8.15 Cl 8.84

Nach der Abtrennung von **34** wird das Petroläther-Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit *HCl* hydrolysiert und auf β -Diketon mit *Cu-Acetat*-Lösung aufgearbeitet¹⁰⁾. Es fallen 1.88 g (3%) eines graugrünen *Chelat-Komplexes* aus, dessen Zersetzung fast reines *2-Propionyl-cyclododecanon* (NMR) liefert. Die alkalische Spaltung des Produktes mit *NaOH* in Glykolmonomethyläther (2. Methode s. l. c.²³⁾) und gaschromatographische Analyse des gebildeten *Cyclododecanons* entspricht einem Anteil von *2-Propionyl-cyclododecanon* am erhaltenen β -Diketon-Gemisch von 94% (durch Vergleich mit der alkalischen Spaltung von unabhängig synthetisiertem *2-Propionyl-cyclododecanon*, s. l. c. 9, 10, 23).

Isomerisierungsprodukte der Cyclobutanonbasen 25 ($n = 7, 8, 12$): Die Isomerisierung der *3-Amino-cyclobutanone 25* tritt leicht ein: a) durch Aufbewahrung der Substanzen bei Raum-

temp. über mehrere Tage; b) durch Erhitzen über den Schmp.; c) durch Auflösen in polaren Solventien. Ebenso können durch Erhitzen in Äthanol die *Hydroperchlorate* **30**–**34**·HClO₄ zu den Imonium-Perchloraten **35**–**38**·HClO₄ und **39,40**·HClO₄ in meist quantitativer Ausb. isomerisiert werden. Die Vollständigkeit der Isomerisierung erkennt man durch IR-Probenahmen (Fehlen der Cyclobutanonbande bei 1770–1790/cm; dafür Acyl-enaminbanden bei ~1700 und ~1630/cm für das nichtkonjugierte Isomere sowie bei ~1600 und ~1530/cm für das konjugierte Isomere bzw. Überlagerungsspektren beider Systeme).

1-Morpholino-2-acetyl-cycloocten-(1) (**37**) erhält man durch Isomerisierung von **32** nach a) oder b) und Umkristallisation der festen, gelblichen Substanz aus Petroläther (50–70°) unter Zusatz von wenig Methylcyclohexan. Schöne, leicht gelbliche Kristalle, Schmp. 82–84°.

IR (KBr): 1590 s, 1525/cm s (UV und NMR s. Tab. I).

C₁₄H₂₃NO₂ (237.3) Ber. C 70.85 H 9.77 N 5.90

Gef. C 71.19 H 9.34 N 5.80 Mol.-Gew. (Benzol) 230

37·HClO₄: Durch Umkristallisation von **32**·HClO₄ aus Äthanol, Schmp. 179–182°. IR (Nujol): 1705 s, 1635/cm s. — UV (CH₃CN): 235 nm (ε 4750).

C₁₄H₂₄NO₂ClO₄ (337.8) Ber. Cl 10.50 Gef. Cl 10.27

1-[2-Propionyl-cycloheptyliden]-morpholinium-perchlorat (**36**·HClO₄): Durch Umkristallisation von **31**·HClO₄ aus Äthanol, Schmp. 146–149°. — IR (Nujol): 1705 s, 1630/cm s. — UV (CH₃CN): 232 nm (ε 4680).

C₁₄H₂₄NO₂ClO₄ (337.8) Ber. Cl 10.50 Gef. Cl 10.66

1-Morpholino-2-propionyl-cycloocten-(1) (**38**): Durch Isomerisierung von **33** nach a) oder b) erhält man ein Öl. — IR (Film): 1710 s, 1640 m, 1580/cm (Sch).

C₁₅H₂₅NO₂ (251.4) Äquiv.-Gew. Gef. 253

38·HClO₄: Durch Umkristallisation von **33**·HClO₄ aus Äthanol, Schmp. 173–176°. — IR (Nujol): 1700 s, 1625/cm s. — UV (CH₃CN): 236 nm (ε 4970).

C₁₅H₂₆NO₂ClO₄ (351.8) Ber. Cl 10.08 Gef. Cl 10.10

1-Morpholino-2-propionyl-cyclododecen-(1) (**39**) und *1-Morpholino-2-methyl-cyclotetradecen-(1)-on-(3)* (**40**): Dieses Gemisch isomerer Acyl-enamine erhält man durch Isomerisierung von **34** nach a), b) oder c). Das Verhältnis von **39** : **40** ist abhängig vom Isomerisierungssolvens (s. Tab. 4) und wird analysiert über die Alkalisplaltung des Gemisches in Glykolmonomethyläther (zur Methode s. l. c.²³). Das schon beschriebene und rein isolierte **40**^{9,10} liefert kein Cyclododecanon. Nach UV, IR und NMR läßt sich keine Unterscheidung treffen.

IR (Film): 1710 s, 1630/cm s.

UV (CH₃CN): 312 nm (ε 1420), (CH₃OH): 361 (5480), 300 Sch, 218 (4800) (durch Lösen von **34** in den entsprechenden Solventien).

39·HClO₄ und **40**·HClO₄ erhält man durch Umkristallisation von **34**·HClO₄ aus Äthanol, Schmp. 101–111° (Isomerengemisch).

IR (KBr): 1705 s, 1640/cm s. — UV (CH₃CN): 235 nm (ε 4580).

C₁₉H₃₄NO₂ClO₄ (407.9) Ber. C 55.94 H 8.40 Gef. C 56.01 H 8.46

Unterwirft man das Salzgemisch der Isomeren der Alkalisplaltung²³, so erhält man 48% *Cyclododecanon*, was einem Verhältnis von **39**·HClO₄/40·HClO₄ von etwa 60 : 40 gleichzusetzen ist (zur Berechnung s. Tab. 4).

1-Morpholino-2.2.8-trideuterio-bicyclo[6.2.0]decanon-(9) (**32-d₃**): *1-Morpholino-2.8.8-trideuterio-cycloocten-(1)* wurde nach Schäfer und Weinberg²⁰ erhalten durch 4 malige Wieder-

holung des Kreisprozesses Enaminhydrolyse mit D_2O (jeweils 5 ccm auf 40 g (0.2 Mol) *1-Morpholino-cycloocten-(1)*) und Rückbildung des Enamins unter Auskreisung des Wassers (24stdg. Kochen unter Rückfluß in Toluol). Das destillierte Rohenamin (enthält wenig Keton), Sdp.₁₁ 133–144°, wird für den folgenden Versuch eingesetzt. Zu 18.1 g (0.09 Mol) *1-Morpholino-2.8.8-trideuterio-cycloocten-(1)* und 28 ccm *Triäthylamin* in 60 ccm Äther werden innerhalb 1 Stde. 7.30 g (0.09 Mol) *Acetylchlorid* in 50 ccm Äther getropft. Nach 4stdg. Rühren bei Eistemp. wird das ausgeschiedene Salz abgesaugt und der Äther i. Vak. in der Kälte abgezogen. Dabei fallen farblose Kristalle aus, deren Abscheidung durch Zusatz von Petroläther noch verstärkt wird. 3.5 g rohes **32-d₃**, dessen Tieftemperaturkristallisation aus Äther 1.35 g reines, farbloses **32-d₃** vom Schmp. 69–70° liefert.

IR (KBr): 1770/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (C_2Cl_4): δ_A 3.31, δ_B 2.22 ppm ($J_{AB} = 17$ Hz, 2 H_A); 2.65 (m), 3.75 (m, Morpholin- CH_2); 1.6 (m, Ring- CH_2).

Massenspektrum nach der Isomerisierung zu **37-d₃**: Molekülpeak m/e 240, weitere Signale bei m/e 196, 86, 44 (s. a. S. 2665).

$C_{14}H_{20}D_3NO_2$ (240.4) Ber. C 70.00 H (D) 10.81 N 5.82 Gef. C 70.50 H (D) 10.50 N 5.82

1-Morpholino-14-methyl-2.2.12-trideuterio-bicyclo[10.2.0]tetradecanon-(13) (**34-d₃**): In Anlehnung an Lit.²⁰ werden 252 g (1 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)*, 30 g D_2O und 500 ccm Toluol 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend das Wasser ausgekreist. Diese Operation wird viermal wiederholt. Zur Kontrolle werden Proben entnommen und das nach Hydrolyse mit $DCI + D_2O$ entstandene Cyclododecanon NMR-spektroskopisch auf Deuteriumgehalt in 2- und 12-Stellung untersucht. Dieser betrug nach fünfmaligem Austausch etwa 80% und stieg nicht weiter an. 198 g (79%) **42** vom Sdp._{0.05} 130–132°. MS: d_0 1.7 ± 0.3%, d_1 13 ± 0.7%, d_2 47 ± 2.3%, d_3 39 ± 2%.

Zu 25.3 g (0.1 Mol) **42**, 35 ccm (0.25 Mol) *Triäthylamin* und 100 ccm absol. Äther werden in einem Dreihalskolben bei Eisbadkühlung unter Rühren während 20 Min. 9.40 g (0.1 Mol) *Propionylchlorid* in 80 ccm absol. Äther getropft. Nach weiteren 3 Stdn. wird vom kristallinen Niederschlag abgesaugt und das Filtrat bei ca. 20° bis auf 80 ccm eingengt, wobei Kristallisation einsetzt. Nach 1 Stde. im Eisbad wird rasch abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther gewaschen. Das Rohprodukt wird sofort in Petroläther bei Raumtemp. gelöst und bei ca. –60° auskristallisiert. 8.60 g (28%) **34-d₃** vom Schmp. 64–66°.

IR (CCl_4): 1770/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (Benzol): $\delta = 3.5$ und 2.3 ppm (m, Morpholin- CH_2); 3.3 (q, $J = 7$ Hz, H_A); 1.3 (m, Ring- CH_2), 0.9 (d, $J = 7$ Hz, CH_3).

$C_{19}H_{30}D_3NO_2$ (310.5) Ber. N 4.52 Gef. N 4.48 Äquiv.-Gew. ($HClO_4$) Gef. 316

MS: m/e 309, 310.

1-Morpholino-14-methyl-14-deuterio-bicyclo[10.2.0]tetradecanon-(13) (**34-d₁**): Nach Lit.⁴³ werden 20.25 g (0.17 Mol) *Methylmalonsäure* mit D_2O deuteriert, wobei 19.3 g (95%) $CH_3CD(CO_2D)_2$ mit 95% D (NMR) anfallen.

30.2 g (0.25 Mol) *Methylmalonsäure-d₃* werden bei 80–90 Torr und 135–160° Badtemp. decarboxyliert. Die in einer mit Aceton/Trockeneis gekühlten Vorlage aufgefangene *Propionsäure-d₃* wird mit 56 g (0.4 Mol) *Benzoylchlorid* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Destillat dieser Reaktionsmischung wird über eine 30-cm-Ringspalt-Kolonnen destilliert. 17.0 g (72%) *2.2-Dideuterio-propionylchlorid* vom Sdp.₇₆₀ 77°. % D: 92 (NMR), 93.8 (MS) davon d_1 11.9 ± 0.8, d_2 88.4 ± 1.

⁴³ A. Murray und D. L. Williams, Organic Syntheses with Isotopes, Vol. II, S. 1265–1266, Interscience Publishers, New York 1958.

25.2 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)*, 35 ccm (0.25 Mol) *Triäthylamin* und 9.5 g (0.1 Mol) *2,2-Dideuterio-propionylchlorid* werden wie bei **34-d₃** umgesetzt. Das bei ca. -70° aus Petroläther umkristallisierte Rohprodukt zeigt den Schmp. $60-66^{\circ}$, 3.60 g (11%). Das Kristallisat wurde bei Raumtemp. in wenig Äther gelöst, mit dem gleichen Volumen Petroläther versetzt und bei ca. -70° auskristallisiert. Schmp. $65-66^{\circ}$.

IR (CCl₄): 1770/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (Benzol): $\delta = 3.5$ m und 2.3 ppm (m, Morpholin-CH₂); 1.35 (m, Ring-CH₂); 0.90 (s, CH₃). — MS: *m/e* 308. *d*₀ $21 \pm 1\%$, *d*₁ $74 \pm 4\%$, *d*₂ $4.6 \pm 0.3\%$. Der Gehalt an *d*₂ deutet darauf hin, daß das Produkt mit $\sim 5\%$ **39-d₂** verunreinigt sein muß, entstanden durch direkte Acylierung von **43** mit CH₃CD₂COCl.

C₁₉H₃₂DNO₂ (308.5) Ber. N 4.52 Gef. N 4.35 Äquiv.-Gew. (HClO₄) 311

14-Chlor-1-morpholino-14-methyl-bicyclo[10.2.0]tetradecanon-(13) (**49**): 25.1 g (0.1 Mol) *1-Morpholino-cyclododecen-(1)*, 35 ccm *Triäthylamin* und 12.7 g (0.1 Mol) *2-Chlor-propionsäurechlorid* werden nach der allg. Arbeitsvorschrift umgesetzt und die Reaktionslösung bei 0° auf etwa 70 ccm eingengt. Die ausgefallenen Kristalle werden nach einiger Zeit abgesaugt und mit eiskaltem Äther gewaschen. 6.50 g (19%) **49** vom Schmp. $68-71^{\circ}$.

C₁₉H₃₂ClNO₂ (341.9) Ber. N 4.10 Cl 10.37

Gef. N 4.10 Cl 10.48 Äquiv.-Gew. 341

IR (KBr): 1795/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

NMR (C₂Cl₄): $\delta = 3.2$ ppm (m, H_b); 2.8, 3.6 (m, Morpholin-CH₂); 1.70 (s, CH₃); 1.44 (m, Ring-CH₂).

49·HClO₄: Roh-Zers.-P. $\sim 105^{\circ}$, durch Eindunsten der Lösung erhaltene Rohsubstanz (enthält noch HClO₄, zu hohe Cl-Werte). — IR (Nujol): 1810/cm (Cyclobutanon-Carbonyl).

Isomerisierung und Folgereaktionen von **49**

a) 1.71 g (5 mMol) **49** werden in 25 ccm Methanol gelöst. Es tritt sofort Gelbfärbung auf, und nach ca. 10 Min. ist die CO-Bande bei 1790/cm verschwunden. Beim Rückflußkochen wird die Lösung nach 2 Stdn. farblos. Nach insgesamt 5 Stdn. bei Rückflußtemp. wird das Solvens abgezogen, der Rückstand mit 10 ccm Wasser aufgenommen und nach Ausschütteln der Trübungen mit Äther die Lösung mit überschüss. *Natriumperchlorat* versetzt. Dabei fällt ein rasch kristallisierender Niederschlag aus. 1.04 g (51%) **62** vom Schmp. $166-167^{\circ}$. Der Schmp. bleibt auch bei mehrfachem Umfällen aus Acetonitril/Essigester konstant.

IR (KBr): 1740 (C=O), 1655/cm m (C=C).

UV (CH₃CN): 326 nm (ϵ 54); 235 (11600).

NMR (DMSO-*d*₆): $\delta = 4.85$ ppm (q, *J* = 7 Hz, H_a); 1.55 (d, *J* = 7 Hz, CH₃); 1.4 (m, Ring-CH₂).

C₁₉H₃₂NO₂]ClO₄ (405.9) Ber. C 56.22 H 7.95 N 3.45 Cl 8.73

Gef. C 56.65 H 7.65 N 3.94 Cl 8.49

Äquiv.-Gew. ((C₄H₉)₄N[⊖]OH[⊕]) 398

b) 1.71 g (5 mMol) **49** werden unter Schütteln in 30 ccm absol. Äther gelöst. Die leicht trübe Lösung zeigt nach 2 Stdn. keine Bande bei 1790/cm mehr. Nach einer weiteren Stde. wird der Äther abrotiert, der Rückstand in 25 ccm Methanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und schließlich wie unter a) aufgearbeitet. 1.46 g (72%) farblose Kristalle, identisch (Schmp., IR) mit dem nach a) erhaltenen **62**.

c) 3.42 g (10 mMol) **49** werden in 60 ccm Äther gelöst, nach 2 Stdn. (vgl. b) mit 20 ccm *4n HCl* versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die wäßr. Phase wird 2 mal mit Äther

nachgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen werden 2mal mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. 2.80 g gelbliches Öl, das in 8 ccm Methanol gelöst wird. Bei -70° fallen 2.00 g (73%) 2-[2-Chlor-propionyl]-cyclododecanon (**60**) aus, farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. $36-38^\circ$. Nochmals aus Methanol umkrist. Schmp. $38-39^\circ$ konstant.

IR (CCl_4): 1725, 1700 ($\text{C}=\text{O}$); (KBr) 1725, 1700/ cm .

NMR (CCl_4): $\delta = 1.30$ ppm (m breit, 18 H); 1.55 (d, $J = 7$ Hz; CH_3); 2.57 (m, $\alpha\text{-CH}_2$); 4.15 (m, H_a); 4.37 (q, $J = 7$ Hz, H_b).

UV (CH_3CN): 299 nm (ϵ 125).

MS: m/e 272. Intensive Fragmente bei m/e 237, 209, 126.

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{ClO}_2$ (272.8) Ber. C 66.04 H 9.24 Cl 13.00 Gef. C 65.91 H 9.04 Cl 13.16

d) 1.71 g (5 mMol) **49** werden in 20 ccm Nitromethan gelöst. Die Lösung wird sofort gelb und zeigt nach 15 Min. keine Cyclobutanonbande mehr. Das Solvens wird nun rasch bei 0° abgezogen und der Rückstand mit 25 ccm Äther und 25 ccm 4*n* HCl aufgenommen. Nach 3 Stdn. Rühren wird wie unter c) aufgearbeitet. Die Ätherphase liefert 355 mg (26%), die aus Methanol bei -20° 210 mg Kristalle (15%) vom Schmp. $37-38^\circ$ (identisch mit **60**) ergeben. Aus der wäßrigen Phase fällt NaClO_4 1.34 g (66%) **62** vom Schmp. $166-167^\circ$.

3-Chlor-4-morpholino-3-methyl-6-[1-chlor-äthyl]-4,5-hexamethylen-3,4-dihydro-pyron-(2) (**59**): Zur Lösung von 19.5 g (0.1 Mol) 1-Morpholino-cycloocten-(1), 35 ccm Triäthylamin in 70 ccm Äther werden innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. 12.7 g (0.1 Mol) 2-Chlor-propionsäurechlorid in 60 ccm Äther getropft. Nach 4 Stdn. Rühren wird vom ausgeschiedenen Salz abgesaugt, der Äther vom Filtrat in der Kälte i. Vak. abgezogen. Der gelbe, ölige Rückstand wird mit ca. 70 ccm Petroläther ($50-70^\circ$) versetzt, wobei sich ein kristalliner, farbloser Niederschlag abscheidet (Vervollständigung der Abscheidung durch Kühlen auf -10°). 4.40 g farbloses, kristallines **59**, Schmp. $124-127^\circ$ (Verfärbung). Aus Äthanol Schmp. $130.5-131^\circ$ (Verfärbung).

IR (KBr): 1760 s, 1660 w, 1110/ cm s.

UV (CH_3CN): 212 nm (ϵ 8290); 234 Sch.

NMR (CDCl_3) (s. S. 2667): H_a δ 5.0 ppm (q, $J = 7$ Hz); H_b 1.70 (d, $J = 7$ Hz); H_c 1.90 (s); 3.0 und 3.7 (m, beide Morpholin-Ring); 2.5 (m, α,α' -Ring- CH_2); 1.7 (m, übrige Ring- CH_2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ (376.3) Ber. N 3.72 Cl 18.84

Gef. N 3.65 Cl 18.76 Mol.-Gew. (CHCl_3) 376

Durchführung der Isomerisierungen der Cyclobutanonbasen 32-d₃, 34, 34-d₁, 34-d₃ und 49: 1—1.6 mMol der Cyclobutanonbasen werden in 30 ccm des entsprechenden Lösungsmittels gelöst (eventuell unter Rühren) und etwa 20 Stdn. (polare Solventien), in unpolaren Solventien 3—4 Tage, bei Raumtemp. gerührt oder stehengelassen. Durch Probenahme von 1—2 Tropfen der Lösung und Abdunsten des Lösungsmittels auf den IR-NaCl-Platten (Abziehen i. Vak. für schwerer flüchtige Solventien), kann man die Vollständigkeit der Isomerisierung prüfen (vollständiges Verschwinden der Cyclobutanonbande). Isomerisierungen unter Zusätzen wurden ebenso durchgeführt. Die Zusätze wurden im Isomerisierungssolvens gelöst, bevor die Cyclobutanonbase zugegeben wurde. Die bei Verwendung polarer Solventien meist gelbliche Lösung wird i. Vak. vom Solvens befreit und der meist ölige Rückstand in 25 ccm Glykolmonomethyläther gelöst, mit 1.2—1.4 g festem NaOH versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Spaltungslösung wird, wie früher in l. c.²³⁾ beschrieben, weiterbehandelt und aus Halbwertsbreite \times Höhe des „Cyclododecanon-Peaks“ im Gaschromatogramm der

Gehalt von C₁₂-Keton bestimmt. Eichwerte werden bei jeder Serienbestimmung mitgespritzt, um die Reproduzierbarkeit zu prüfen. Alle Ergebnisse wurden auf 1 mMol Einsatz von **34** bzw. **49** umgerechnet. Alkalische Spaltung von reinem *1-Morpholino-2-methyl-cyclotetradecen-(1)-on-(3)* (**40**) (Schmp. 83–86°⁹⁾) liefert kein C₁₂-Keton. Beim 1-Morpholino-cyclododecen-(1) werden hingegen 97–98% Cyclododecanon wiedergefunden.

Die gaschromatographische Bestimmung des C₁₂-Ketons durch direkte, alkalische Spaltung des Acyl-enamin-Gemisches liefert innerhalb 1–2% reproduzierbare Werte. Die gefundenen Mengen C₁₂-Keton wurden unter der Annahme umgerechnet, daß die zunächst gebildeten 1-Morpholino-2-acyl-cyclododecene zunächst zum entsprechenden 1.3-Diketon hydrolysieren, dessen Anteil an C₁₂-Keton bei der alkalischen Spaltung bekannt ist²³⁾ (z. B. liefert 2-Propionyl-cyclododecanon 80% C₁₂-Keton). **60** und **62** wurden unmittelbar der Alkalisplaltung unterworfen und die gefundenen Mengen C₁₂-Keton in Prozent angegeben.

1-Morpholino-10-acetyl-2.3-bis-methoxycarbonyl-cyclodecadien-(1.3) (**80**)

a) Durch Umsetzung von 1.90 g (8 mMol) **32** mit der Lösung von 1.14 g (8 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 15 ccm trockenem Acetonitril. Die anfangs orangefarbene Lösung färbt sich nach 15 Min. rot. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel von der tiefroten Lösung i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende rote Öl mit wenig Methanol versetzt. Beim Anreiben unter Abkühlen fallen 1.17 g (39%) farbloses, kristallines **80**, Schmp. 159–161°, analysenrein aus.

IR (KBr): 3010 w, 2990 m, 1700 s, 1670 s, 1620 w, 1200/cm s.

UV (CH₃CN): 337 nm (ε 11 100), 205 (13 950).

NMR (CDCl₃): δ 5.8 ppm (X-Teil eines ABX-Spektrums, Vinyl-H); 3.6 (s, OCH₃); 3.8 (s, OCH₃); 3.3 (m); 2.2 (s, COCH₃); 1.55 breites m.

C₂₀H₂₉NO₆ (379.46) Ber. C 63.31 H 7.70 N 3.69

Gef. C 63.21 H 7.47 N 3.71 Äquiv.-Gew. 377

b) Durch Umsetzung von 578 mg (2.5 mMol) *1-Morpholino-2-acetyl-cycloocten-(1)* (**37**) in 15 ccm Acetonitril mit 360 mg (2.5 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester*. Die gelbe Lösung verfärbt sich allmählich rotorange. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und das rote Öl mit wenig Methanol versetzt. Beim Abkühlen unter Anreiben fallen 294 mg (31%) farbloses, kristallines **80** aus, Schmp. 159–161° (Misch-Schmp. mit dem aus a) erhaltenen Produkt 159–161°, (physikal. Daten siehe a)). **80** erhält man ebenfalls zu 30%, wenn man **32** direkt in Acetylendicarbonsäureester löst und die nach 24stdg. Stehenlassen erhaltene Suspension mit Äther versetzt, dabei fällt **80** feinkristallin und fast farblos aus.

1-Morpholino-10-propionyl-2.3-bis-methoxycarbonyl-cyclodecadien-(1.3) (**81**)

a) Die Lösung von 1.14 g (8 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 15 ccm Acetonitril gibt man in einem Gusse unter Rühren zu 1.93 g (8 mMol) **33**. Nach 5 Min. ist eine klare, rötliche Lösung entstanden. Rühren über Nacht, Abziehen des Lösungsmittels und Versetzen des roten, öligen Rückstandes mit Methanol scheidet beim Anreiben 1.17 g (39%) **81** als farblose Kristalle ab, Schmp. 145–147°.

IR (KBr): 3010 w, 1710 s, 1665 s, 1610/cm m.

UV (CH₃OH): 339 nm (ε 11 320), 207 (13 590), 220 (Sch) (~12 000).

NMR (CDCl₃): δ 5.80 ppm (X-Teil eines ABX-Spektrums, Vinyl-H); 3.8 (s); 3.65 (s, 2 OCH₃); 1.02 (t, J = 7 Hz, Propionyl-CH₃); 2.5 (q, J = 7 Hz, Propionyl-CH₂); weitere m von 1.5–3.3.

C₂₁H₃₁NO₆ (393.5) Ber. N 3.56 Gef. N 3.56 Äquiv.-Gew. 396

b) Durch Umsetzung von **38** mit *Acetylendicarbonsäureester* in Acetonitril (7 mMol in 20 ccm). Aufarbeitung wie im Versuch a) ergibt 45% farbloses, kristallines **81**, Schmp. 147–149° (physikal. Daten s. Versuch a)).

δ-Sulton 77 der [1-Morpholino-2-(1-Hydroxy-äthyliden)-cyclooctyl]-methansulfonsäure: Zur Lösung von 2.40 g (10 mMol) **32** und 3 ccm *Triäthylamin* in 40 ccm Benzol werden während des Aufheizens zum Kochen unter Rückfluß 1.15 g (10 mMol) *Methansulfchlorid* in 20 ccm Benzol getropft. Nach 2 Std. Rückfluß-Kochen und Rühren bei Raumtemp. über Nacht wird vom ausgeschiedenen Salz abgesaugt und vom Filtrat das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand wird mit wenig Methanol versetzt und angerieben, dabei fallen 1.90 g (60%) farbloses, kristallines **77** aus, Schmp. 139–141°.

IR (KBr): 1670 m, 1360 s, 1110/cm s.

NMR (CDCl₃): $\delta = 3.7$ ppm (m, Morpholin-CH₂OCH₂); δ_A 3.48 und δ_B 3.00 ($J_{AB} = 14$ Hz); 2.4 (m, Morpholin-CH₂NCH₂); 1.94 (s, =CCH₃); 1.5–2.5 (m, Ring-CH₂).

C₁₅H₂₅NO₄S (315.4) Ber. N 4.44

Gef. N 4.40 Mol.-Gew. 313.5, Äquiv.-Gew. 315.4

[68/72]