

Einführung von Sauerstoff-Funktionen in die α -Stellung von β -Diketonen, 5¹⁾

Acyloxylierung von 3-prim.-Amino-2-cyclohexen-1-onen

Kurt Schank* und Manfred Adler

Fachrichtung 14.1 Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 16. Oktober 1980

Das Enaminon **1** reagiert mit Diacylperoxiden **2** zu den Mono-acyloxylierungsprodukten **4** und den (Acylamino)cyclohexadienolonen **6**, die als Folgeprodukte einer Acylumlagerung aus den nicht nachweisbaren Bis-acyloxylierungsprodukten **5** angesehen werden können. Katalytische Hydrierung der auf diese Weise einfach zugänglichen Benzylester **4e** und **6e** liefert unmittelbar das Aminoreduktion **8**.

Introduction of Oxygen Functions into the α -Position of β -Diketones, 5¹⁾

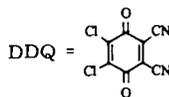
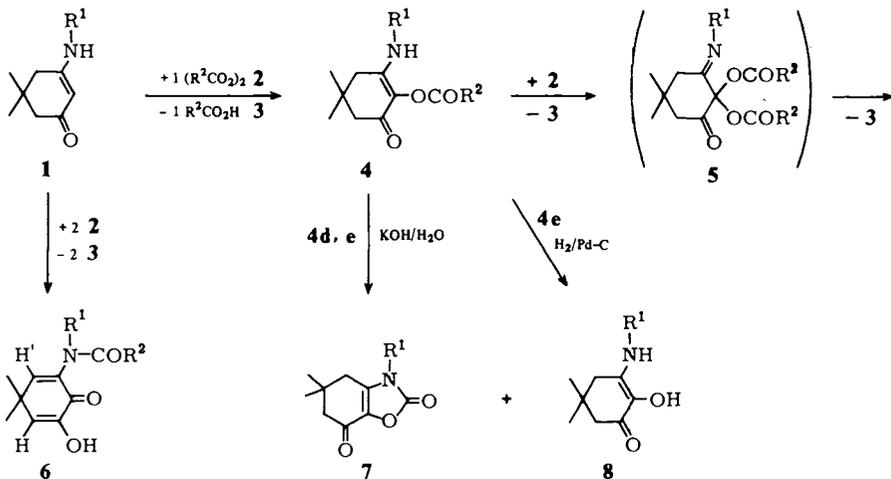
Acyloxylation of 3-prim.-Amino-2-cyclohexen-1-ones

The enaminone **1** reacts with diacyl peroxides **2** to yield monoacyloxylation products **4** and (acylamino)cyclohexadienolones **6** which may be regarded as reaction products of an acyl rearrangement of the non-isolable bis-acyloxylation products **5**. Catalytic hydrogenation of benzyl esters **4e** and **6e** obtained by the described way leads immediately to the amino reductone **8**.

Über die erfolgreiche Acyloxylierung von prim. Enaminonen wurde schon im Zusammenhang mit der Herstellung von 2-Acyloxydimedonen berichtet²⁾. Die Acyloxylierung von 3-sek.-Amino-2-cyclohexen-1-onen lieferte Mono- und Bis-acyloxylierungsprodukte nebeneinander³⁾, während die direkte Acyloxylierung der Anionen von 1,3-Cyclohexandionen über die normalerweise nicht isolierbare Zwischenstufe der 2-Acyloxy-1,3-cyclohexandione zu den 2,2-Bis(acyloxy)-1,3-cyclohexandionen führte; diese erfuhren dann jedoch in Gegenwart der für die Acyloxylierung notwendigen Base eine basenkatalysierte Acylumlagerung zu Monoestern von 2,6-Dihydroxy-2,5-cyclohexadien-1-onen⁴⁾.

In diesem Zusammenhang war nun die Acyloxylierung von 3-prim.-Amino-2-cyclohexen-1-onen von Interesse. Nachdem Versuche mit 3-Tosylamino-2-cyclohexen-1-onen zu keinem greifbaren Ergebnis geführt hatten, wurde 3-Cyclohexylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (**1**) mit verschiedenen Diacylperoxiden **2a–e** umgesetzt. Während Diaroylperoxide **2a–c** zur Monoacyloxylierung von **1** wenig geeignet waren (Ausbeuten 22–40%), reagierten die Peroxykohensäureester **2d,e** in befriedigenden Ausbeuten (65–68%) im erwarteten Sinne. Hauptreaktion war im ersten Fall offenbar immer eine Bis-acyloxylierung zu den nicht isolierbaren Zwischenstufen **5**, die unter spontaner Acylumlagerung zu den (Acylamino)cyclohexadienolonen **6** die molare Menge Carbonsäure **3** eliminierten.

Chem. Ber. 114 (1981)



R ¹ = cyclo-C ₆ H ₁₁		R ²
2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13		
a	C ₆ H ₅	
b	4-ClC ₆ H ₄	
c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	
d	OC ₂ H ₅	
e	OCH ₂ C ₆ H ₅	

14	R ³	X
a	CH ₃	OO ₂ SC ₆ H ₄ CH ₃ (p)
b	C ₂ H ₅	Br
c	CH ₂ C ₆ H ₅	Cl

15	R ²	R ³
a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃
b	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅
c	OC ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅

Aus **4** konnten die Umacylierungsprodukte **6** auch durch Zweitacyloxylierung erhalten werden. Die dadurch mögliche Variierbarkeit in R^2 durch Verwendung zweier verschiedener Diacylperoxide für die erste und zweite Reaktionsstufe erwies sich als wichtig für die Bestimmung des Reaktionsmechanismus (s. später). Durch katalytische Hydrierung sowohl des Benzylesters **4e** als auch **6e** wurde in guter Ausbeute (77–82%) das Aminoreduktion **8** erhalten, aus dem durch Dehydrierung leicht das (Cyclohexylamino)cyclohexadienolon **9** entstand, das Keto-Enol-Tautomerie (**9E** \rightleftharpoons **9K**) zeigte und sowohl am Stickstoff zu **6** als auch am Enolsauerstoff zu **12** acyliert werden konnte. Die Mono-acylderivate **6** ließen sich zu **13** bis-acylieren bzw. zu **15** weiteralkylieren.

Von besonderer Wichtigkeit für den Reaktionsmechanismus war dabei, daß die Acylierung von **9** mit dem gemischten (Kohlensäure-ethylester)-4-nitrobenzoesäureanhydrid (**11c**) in Abwesenheit zusätzlicher Base ausschließlich am Sauerstoff zum Isomeren **12c** und nicht zu **6c** erfolgte, so daß **11c** als Reaktionszwischenstufe bei der Acyloxylierung ausschied.

Prinzipiell war die Herstellung von **8** auch durch Hydrolyse von **4** möglich, jedoch stellte einerseits die Hydrogenolyse an die Reinheit von **4e** bezüglich der Verunreinigung mit **6e** keine besonderen Ansprüche, andererseits entstand aus **4d, e** bei Hydrolyseversuchen außer **8** noch das recht stabile und in diesem Zusammenhang unerwünschte Benzoxazolderivat **7**.

Reaktionsmechanismus

Sekundäre Enamine liefern bei Acyloxylierungen prinzipiell C-acyloxylierte Produkte^{5,6}. Ob dabei eine Primärsubstitution am Stickstoff mit unmittelbarer Umlagerung oder eine direkte C-Substitution erfolgt, läßt sich nicht feststellen, da sich bei der Acylierung von Enhydroxylaminen ebenfalls nur noch die C-acyloxylierten Umlagerungsprodukte nachweisen lassen^{7,8}. Freie Radikale, wie gelegentlich postuliert⁹, sind bei diesen Umsetzungen bislang noch nicht nachgewiesen worden und weniger wahrscheinlich¹⁰.

Analog den Acyloxylierungsergebnissen am Dimedon selbst⁴ oder an den aus diesem hergestellten sek. Enaminonen³ sind hier als Zwischenstufen Ketimino-Enamino-Tautomere **5** zu erwarten. Während jedoch bei der basenkatalysierten Acylumlagerung der Triketonacylale⁴ bei unterschiedlichen Acylresten immer der Acylrest der stärkeren Carbonsäure intramolekular wandert und die schwächere Carbonsäure eliminiert wird, tritt hier der entgegengesetzte Fall ein.

Trotz der formalen Analogie der Reaktionsprodukte läßt dieser Befund nur auf einen völlig abweichenden Reaktionsablauf schließen, wobei die Nucleofugie der Carboxylatreste in geminaler Position die entscheidende Rolle spielt: Die stärkere Carbonsäure wird eliminiert, der Acylrest der schwächeren Carbonsäure wandert vom Sauerstoff zum Stickstoff und verbleibt im Molekül. Eine Reaktionsverwandtschaft besteht zu Enaminen mit Austrittsgruppen in α' -Position¹¹. Für den besonders glatten Ablauf in allen beobachteten Beispielen mag die Bildung mesomeriestabilisierter Cyclohexadienylum-Ionen analog dem bekannten Heptamethylbenzolium-Ion¹² als Reaktionszwischenstufen verantwortlich sein, deren Planarität den bekannten Acyltransfer⁶ begünstigt. Eine etwaige Bildung von **9E** neben einem gemischten Carbonsäureanhydrid

und deren intermolekulare Weiterreaktion konnte durch die unabhängige Reaktion von **11c** mit **9E**, die zu **12c** führte, ausgeschlossen werden.

Tab. 1. Ausbeuten an **6** durch Zweitacyloxylierungen von **4** mit Diacylperoxiden **2** mit unterschiedlichem Acylrest R^2

Ausgangsprodukte		Reaktionsprodukt(e)
4	2	6 (%)
4a	2c	6a (83–85) + 6c (15–17)
	2d	6d (100)
4b	2d	6d (100)
	2f^{a)}	6f^{b)} (78–80) + 6b (20–22)
4c	2a	6a (85–88) + 6c (12–15)
	2b	6b (77–80) + 6c (20–23)
	2f^{a)}	6f^{b)} (85) + 6c (15)
	2d	6d (100)
4d	2e	6e (100)
	2b	6d (100)
	2c	6d (100)
4e	2d	6e (68) + 6d (32)
	2b	6e (100)
	2c	6e (100)

^{a)} **2f**: Bis(4-methylbenzoyl)peroxid. — ^{b)} **6f**: 2-[Cyclohexyl(4-methylbenzoyl)amino]-6-hydroxy-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on, Schmp. 185–186 °C;

$C_{22}H_{27}NO_3$ (353.5) Ber. C 74.76 H 7.70 N 3.96 Gef. C 74.5 H 7.56 N 3.9

Über die mit **6** beobachteten Dienon-Phenol-Umlagerungen wird in anderem Zusammenhang berichtet.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und der *Bayer AG* für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kupferblock, unkorrigiert. — IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Beckman IR 33 oder IR 4230. — ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 oder EM 360. — DC-Kontrollen: DC-Fertigplatten „Merck“ an Kieselgel 60F-254. — SC: Säule von 1 m Länge und 2.9 cm Querschnitt, stationäre Phase Kieselgel „Merck“ (0.02–0.05 mm entsprechend 70–325 mesh ASTM). — Elementaranalysen nach *Walisch*¹³⁾ oder mit dem Elemental Analyzer 1106 von Carlo Erba.

Aroyloxylierungen von 1^{8b)} mit molarer Menge Diaroylperoxid 2a–c¹⁴⁾: 8.85 g (40 mmol) Enamin **1** in 150 ml absol. Acetonitril wurden unter Rühren innerhalb von 30 min portionsweise mit der molaren Menge **2a–c** versetzt und bei 50–60 °C 12–14 h weitergerührt. Danach war der Peroxidtest (DC-Kontrolle) negativ. Nach Abkühlen wurde etwaige auskristallisierte Carbonsäure **3** abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, wobei die hierin schwerlöslichen Carbonsäuren **3** durch Abfiltrieren weitestgehend entfernt wurden. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden die erhaltenen Gemische von **4** und **6** durch SC an Kieselgel mit Essigester/Toluol (1 : 1) getrennt.

Die Reaktion konnte auch in Gegenwart der 1.5 molaren Menge Calciumhydrid durchgeführt werden, wobei die Reaktionszeiten sich auf 8–10 h verkürzten, die Ausbeuten jedoch gleichblieben.

Aroyloxylierungen von 1 mit doppeltmolarer Menge 2a–c: Wie zuvor wurde in Gegenwart von 2.52 g (60 mmol) Calciumhydrid mit 80 mmol **2a–c** (Zugabe innerhalb 1 h) umgesetzt. Hierbei wurden erhalten: **6a** (55%), **6b** (60%) und **6c** (69%).

Aroyloxylierungen von 4 mit molarer Menge Diaroylperoxid 2a–c in Gegenwart molarer Menge Calciumhydrid: Wie zuvor wurden 25 mmol **4a** in 100 ml absol. Acetonitril in Gegenwart von 1.05 g (25 mmol) Calciumhydrid jeweils mit dem entsprechenden Diacylperoxid umgesetzt. Die Rohprodukte wurden aus Ether/Methanol umkristallisiert. Hierbei wurden erhalten: **6a** (65%), **6b** (72%) und **6c** (79%).

Alkoxy-carbonyloxylierungen von 1 mit molarer Menge Perkohlensäureester 2d,e¹⁵: Die Lösung von 8.85 g (40 mmol) Enaminon **1** in 100 ml Methylenchlorid wurde auf -10°C gekühlt und mit 40 mmol Peroxydikohlensäure-diethylester (**2d**) in 35 ml Methylenchlorid (Gehalt titrimetrisch bestimmt) bzw. 12.1 g (40 mmol) Peroxydikohlensäure-dibenzylester (**2e**) in 100 ml Methylenchlorid so versetzt, daß die Reaktionstemperatur -5°C nicht überstieg. Nach ca. 12 h war kein Peroxid mehr nachweisbar. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der ölige Rückstand in Ether aufgenommen und unter Kühlen zur Kristallisation angerieben.

Alkoxy-carbonylierungen von 1 mit doppeltmolarer Menge 2d,e: Wie zuvor wurden 5.5 g (25 mmol) **1** in 100 ml Methylenchlorid bei maximal -5°C mit 50 mmol **2d** bzw. **2e** in 100 ml Methylenchlorid versetzt. Es wurde bis zum Verschwinden des Peroxids (15–18 h) gerührt. Hierbei wurden erhalten: **6d** (75%), **6e** (69%).

3-Cyclohexylamino-2-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (8): 11.15 g (30 mmol) **4e** bzw. 11.10 g (30 mmol) **6e** wurden zusammen mit 0.25 g Pd/C (10%) in einem Gemisch aus 200 ml Ethanol und 50 ml Eisessig bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (ca. 1 h) hydriert. Hierbei wurde nach etwa 30 min das Hydriergefäß zur Entfernung von gebildetem Kohlendioxid mit Wasserstoff gespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der farblose Rückstand aus Ether umkristallisiert. Aus **4e** Ausb. 5.8 g (82%), aus **6e** 5.5 g (77%) **8**, Schmp. 133°C ; **8** zeigte als Aminoreduktion ein charakteristisches Reduktionsvermögen sowie eine blaue Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid in Methanol. — IR (KBr): 3400, 3270 (NH_2 , OH), 1650, 1630 und 1560 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS intern): $\delta = 1.10$ (s, 6 H, CH_3); 2.28, 2.38 (2 s, 4 H, CH_2); 5.13 (breites d, 1 H, NH) und 6.26 (breites s, 1 H, OH). — $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/[\text{D}_6]\text{DMSO } 2:1$): Die Lage der Methylsignale und einer Methylengruppe blieben unverändert, während die zweite Methylengruppe eine Hochfeldverschiebung von 2.28 nach 2.18 ppm erfuhr. $\delta = 5.34$ (breites d, 1 H, NH); 6.76 (breites s, 1 H, OH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237.3) Ber. C 70.85 H 9.77 N 5.90 Gef. C 70.7 H 9.66 N 5.8

Dehydrierung von 8 zu 2-Cyclohexylamino-6-hydroxy-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on (9): Zu einer Lösung von 6.8 g (30 mmol) DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon) in 200 ml absol. Benzol wurden unter Stickstoff 7.1 g (30 mmol) **8** in 50 ml absol. Benzol getropft. Es wurde noch ca. 1 h bei Raumtemp. gerührt (DC-Kontrolle). Vom ausgefallenen Dichlordicyanhydrochinon wurde abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende ölige Rückstand nach Aufnahme in wenig Ether und Kühlung kristallisiert. Das Kristallisat bestand aus dem orangefarbenen Tautomerengemisch **9E**, **9K** (20:80) und wurde abgesaugt. Beim Einengen der Mutterlauge kristallisierte die reine Enolform **9E** in Form hellgelber Kristalle vom Schmp. 73°C ; Gesamtausb. 6.4 g (91%). Es gelang nicht, die reine Ketoform durch Umkristallisieren zu erhalten. — IR (KBr) Enolform **9E**: 3410 (OH/NH), 1630 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); Ketoform **9K** (im Keto-Enol-Gemisch): 3360 (NH), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1665, 1595 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS intern) Enolform **9E**: $\delta = 1.28$ (s, 6 H, CH_3), 5.07 (breites Signal für NH und OH gemeinsam, Signalzentrum nur durch Wendepunkt der Integrationskurve abschätzbar, 2H), 5.48, 6.13 (2d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 2H, =CH); im Keto-Enol-Gemisch trennen OH/NH auf: 4.21 (s,

1 H, NH), 5.29 (breites s, 1 H, OH). Ketoform **9K** (im Keto-Enol-Gemisch): 1.28 (s, 6 H, CH₃), 2.83 (s, 2 H, CH₂), 4.21 (s, 1 H, NH), 5.69 (s, 1 H, CH).

C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ (235.2)	Ber. C 71.45	H 9.00	N 5.95	
	Gef. C 71.54	H 8.96	N 5.90	Keto-Enol-Gemisch
	Gef. C 71.38	H 8.99	N 5.99	Enolform

Acylierung von **9**

a) *Mit molarer Menge 4-Nitrobenzoylchlorid (10c)*: Aus 0.31 g (10 mmol) 70proz. Natriumhydrid (Mineralöl) in 50 ml absol. Acetonitril und 2.35 g (10 mmol) **9** in 50 ml absol. Acetonitril wurde unter Stickstoff und Rühren bei 40 °C eine gelbe Anionsuspension erhalten. Dazu wurden 1.85 g (10 mmol) **10c** in 20 ml absol. Acetonitril getropft, wobei sich die gelbe Suspension unter gleichzeitiger Bildung eines Niederschlages von Natriumchlorid entfärbte. Nach 2.5 h wurde der Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Ether/Methanol umkristallisiert; Ausb. 2.8 g (72%) **6c** vom Schmp. 160 °C (s. Tab. 2, 3).

b) *Mit molarer Menge (Kohlensäure-ethylester)-4-nitrobenzoesäure-anhydrid (11c) ohne Basenzusatz*: 2.35 g (10 mmol) **9** in 50 ml absol. Acetonitril wurden mit 2.4 g (10 mmol) **11c**¹⁶⁾ in 30 ml absol. Acetonitril versetzt und 24 h bei 50–60 °C gerührt. Danach waren die Ausgangsprodukte nur noch in Spuren DC-nachweisbar. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und sukzessiv mit verd. Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Ether versetzt, wobei Kristallisation eintrat. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Toluol/Essigester (1 : 1) wurde aus Ether/Methanol umkristallisiert; Ausb. 2.5 g (65%) 2-Cyclohexylamino-4,4-dimethyl-6-(4-nitrobenzoyloxy)-2,5-cyclohexadien-1-on (**12c**), Schmp. 158 °C. — IR (KBr): 3420 (NH), 1740 (Ester-C=O), 1645, 1620, 1605 cm⁻¹ (C=C=C=O und Aromat). — ¹H-NMR (CDCl₃/TMS intern): δ = 1.40 (s, 6H, CH₃), 4.16 (NH, breit, Signalzentrum als Wendepunkt der Integrationskurve lokalisiert), 5.42, 6.73 (2 d, 2 H, J = 2.5 Hz, CH).

C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₅ (384.4)	Ber. C 65.61	H 6.29	N 7.29	Gef. C 65.72	H 6.28	N 7.27
---	--------------	--------	--------	--------------	--------	--------

Acylierung von 6 (entsprechend einer Zweifachacylierung von **9**): Wie zuvor wurde aus 3.76 g (10 mmol) **6b** und 0.34 g (10 mmol) 70proz. Natriumhydrid in 50 ml absol. Acetonitril eine Anionsuspension hergestellt, zu der eine Lösung von 1.75 g (10 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid (**10b**) in 15 ml absol. Acetonitril getropft wurde. Nach 4 h Rühren wurde vom gebildeten Natriumchlorid abgesaugt und wie üblich aufgearbeitet. Durch Umkristallisieren aus Ether/Benzin A wurden 4.2 g (82%) 2-[(4-Chlorbenzoyl)cyclohexylamino]-6-(4-chlorbenzoyloxy)-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on (**13b**) vom Schmp. 180 °C erhalten. — IR (KBr): 1750 (Ester-C=O), 1670 (Amid-C=O), 1660, 1635, 1620 cm⁻¹ (C=C=C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃/TMS intern): δ = 6.58 (s, 2 H, CH): Die „long-range-Kopplung“ war bei **13b** nahezu verschwunden.

C ₂₈ H ₂₇ Cl ₂ NO ₄ (512.4)	Ber. C 65.63	H 5.31	N 2.73	Gef. C 65.6	H 5.37	N 2.8
---	--------------	--------	--------	-------------	--------	-------

Auf gleiche Weise oder aus dem Kaliumsalz von **6** (hergestellt mit molarer Menge Kalium-*tert*-butylat in absol. THF) und Carbonsäureanhydrid konnten auch Diacylderivate **13** mit verschiedenen Resten R² erhalten werden, in deren ¹H-NMR die „long-range-Kopplung“ wieder auftrat.

Alkylierung von **6**

a) Wie zuvor wurde aus 3.85 g (10 mmol) **6c** und 0.34 g (10 mmol) 70proz. Natriumhydrid in 100 ml absol. Acetonitril eine Anionsuspension hergestellt, zu der 1.86 g (10 mmol) 4-Toluolsulfonsäure-methylester (**14a**) getropft wurden. Nach 5 h Rühren bei 50 °C wurde wie üblich aufgearbeitet. Durch Umkristallisieren aus Ether/Methanol wurden 2.7 g (68%) 2-[Cyclohexyl-

Tab. 2. 2-Acyloxy-3-cyclohexylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one 4 und 2-(Acylcyclohexylamino)-6-hydroxy-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-one 6

	-3-cyclohexylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on 4	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	C	H	N
4a	2-Benzoyloxy-	26	141	$C_{21}H_{27}NO_3$ (341.4)	73.87 73.9	7.79 8.05	4.10 3.7
4b	2-(4-Chlorbenzoyloxy)-	22	229	$C_{21}H_{25}ClNO_3$ (375.9)	67.10 67.0	6.97 7.10	3.73 3.9
4c	2-(4-Nitrobenzoyloxy)-	40	226 – 227	$C_{21}H_{26}N_2O_5$ (386.5)	65.27 65.6	6.78 6.71	7.25 7.0
4d	2-(Ethoxycarbonyloxy)-	65	146	$C_{17}H_{27}NO_4$ (309.4)	65.99 66.4	8.80 8.90	4.53 4.5
4e	2-(Benzoyloxy-carbonyloxy)- -6-hydroxy-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on 6	68	148 – 149	$C_{22}H_{29}NO_4$ (371.5)	71.13 71.1	7.87 7.76	3.77 3.9
6a	2-(Benzoylcyclohexylamino)-	67	225	$C_{21}H_{25}NO_3$ (339.4)	74.31 74.4	7.42 7.46	4.13 3.8
6b	2-[(4-Chlorbenzoyl)cyclohexylamino]-	68	180	$C_{21}H_{24}ClNO_3$ (373.9)	67.46 67.5	6.47 6.46	3.75 4.2
6c	2-[Cyclohexyl(4-nitrobenzoyl)amino]-	52	160	$C_{21}H_{24}N_2O_5$ (384.4)	65.61 65.8	6.29 6.43	7.29 7.1
6d	2-[Cyclohexyl(ethoxycarbonyl)amino]-	17	148	$C_{17}H_{25}NO_4$ (307.4)	66.42 66.4	8.20 8.16	4.56 4.1
6e	2-[(Benzoyloxy-carbonyl)cyclohexylamino]-	22	169 – 170	$C_{22}H_{27}NO_4$ (369.5)	71.53 71.6	7.37 7.35	3.79 4.1

Tab. 3. Charakteristische spektroskopische Daten von 4 und 6

	NH	OH	Ester-C=O	IR (KBr) [cm ⁻¹]	Amid-C=O	C=C-C=O	NO ₂
4a	3300/3270	—	1730	—	—	1632/1580	—
4b	3300/3260	—	1730	—	—	1630/1570	—
4c	3290/3270	—	1735	—	—	1630/1570	1520,1345
4d	3280	—	1760	—	—	1625/1575	—
4e	3300	—	1745	—	—	1628/1570	—
6a	—	3370	—	1640	1640	1628, 1620, 1610	—
6b	—	3380	—	1648	1648	1640, 1620, 1615	—
6c	—	3200	—	1660	1660	1650, 1618, 1605	1520,1342
6d	—	3310	—	1685	1685	1680, 1655, 1625	—
6e	—	3310	—	1685	1685	1675, 1652, 1620	—

	CH ₃ (s, 6H)	CH ₂ C=O (s, 2H)	CH ₂ C=C (s, 2H)	NH (d, 1H)	CH (d, 1H) ^{a)}	CH' (d, 1H) ^{a)}	OH (s, 1H) ^{b)}	Sonstige
4a	1.20	2.35	2.50	4.75	—	—	—	—
4b	1.20	2.34	2.49	4.75	—	—	—	—
4c	1.20	2.34	2.53	5.08	—	—	—	4.32 (q, 2H), 1.35 (t, 3H); J = 7 Hz ^{c)}
4d	1.15	2.28	2.47	5.08	—	—	—	5.28 (s, 2H) ^{d)}
4e	1.12	2.30	2.42	4.88	—	—	—	—
6a	e)	—	—	—	6.01	6.67	6.27	—
6b	e)	—	—	—	6.04	6.70	6.12	—
6c	e)	—	—	—	6.05	6.82	6.22	—
6d	1.38	—	—	—	6.14	6.78	6.33	4.13 (q, 2H), 1.15 (t, 3H); J = 7 Hz ^{c)}
6e	1.33	—	—	—	6.13	6.78	6.28	5.13 (s, 2H) ^{d)}

a) Kopplungskonstanten $J_{\text{HH}'}$ für 6a – c 2.5 Hz, für 6d, e 3 Hz. — b) Signallage stark abhängig von der Qualität des verwendeten CDCl₃; Zusatz von [D₆]DMSO bewirkt eine Verschiebung des OH-Signals bei 6b von 6.12 nach 7.93 ppm. — c) OC₂H₅. — d) OCH₂Ph. — e) Verdeckt von den Cyclohexylprotonen.

Tab. 4. Charakteristische spektroskopische Daten von **15a–c**

	IR (KBr) [cm^{-1}]		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS intern), δ		
	Amid-C=O	C=C–C=O	CH_3 (s, 6 H)	CH (d, 1 H) ^{a)}	CH' (d, 1 H) ^{a)}
15a	1660	1630, 1615, 1600	b)	5.72	6.72 ^{c)}
15b	1690	1670, 1655, 1615	1.37	5.81	6.68 ^{d)}
15c	1695	1660, 1645, 1615	1.32	5.89	6.66 ^{e)}

a) $J_{\text{HH}'}$ = 2.5–3 Hz. — b) Verdeckt durch Signale des Cyclohexanrings. — c) OCH_3 3.62 (s, 3 H). — d) Ester- C_2H_5 1.16 (t, 3 H), 4.08 (q, 2 H) (J = 7 Hz); Ether- C_2H_5 1.42 (t, 3 H), 3.86 (q, 2 H) (J = 6.5 Hz). — e) OC_2H_5 1.16 (t, 3 H), 4.10 (q, 2 H) (J = 7 Hz); OCH_2Ph 4.95 (s, 2 H).

(4-nitrobenzoyl)amino]-6-methoxy-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on (**15a**) als farblose Nadeln vom Schmp. 158–159 °C erhalten (spektroskopische Daten s. Tab. 4).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (398.4) Ber. C 66.31 H 6.58 N 7.00 Gef. C 66.2 H 6.58 N 6.8

b) Wie zuvor wurde eine 10-mmolare Anionsuspension aus 3.07 g (10 mmol) **6d** hergestellt und nach Zugabe von 1.27 g (10 mmol) Benzylchlorid (**14c**) 6 h bei 50–60 °C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Ether/Benzin A wurden 2.9 g (73%) 6-Benzyl-2-cyclohexyl(ethoxycarbonyl)amino]-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on (**15c**) vom Schmp. 134 °C erhalten (spektroskopische Daten s. Tab. 4).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (397.5) Ber. C 72.51 H 7.86 N 3.52 Gef. C 72.5 H 7.75 N 3.5

c) Aus 3.07 g (10 mmol) **6d** und 1.12 g (10 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 50 ml absol. THF wurde eine Anionsuspension hergestellt, die nach Zugabe von 1.10 g (10 mmol) Ethylbromid (**14b**) in 20 ml absol. THF 5 h bei 50 °C gerührt wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Ether wurden 2.1 g (62%) 2-[Cyclohexyl(ethoxycarbonyl)amino]-6-ethoxy-4,4-dimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on (**15b**) vom Schmp. 136 °C erhalten (spektroskopische Daten s. Tab. 4).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (335.4) Ber. C 68.03 H 8.71 N 4.17 Gef. C 68.0 H 8.58 N 4.2

Alkalische Hydrolyse von **4d**, **e**: 9.30 g (30 mmol) **4d** bzw. 11.15 g (30 mmol) **4e** wurden mit 1.8 g (33 mmol) Kaliumhydroxid in 150 ml Wasser 24 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde i. Vak. eingeeengt, mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde an Kieselgel mit Toluol/Essigester (1 : 1) chromatographiert. Es wurden gefunden: Aus **4d** 4.0 g (56%) bzw. aus **4e** 3.4 g (48%) **8** neben 2.5 g (32%) bzw. 2.8 g (35%) 3-Cyclohexyl-4,5-dihydro-5,5-dimethylbenzoxazol-2,7(3*H*,6*H*)-dion (**7**) vom Schmp. 153 °C.

In ca. 70proz. Ausb. wurde **7** aus **4d**, **e** nach mehrstündigem Rühren mit Natriumhydrid in absol. Acetonitril bei 50–60 °C erhalten. — IR (KBr): 1755, 1740 (C=O), 1670, 1660 cm^{-1} (Heteroaromat). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS intern): δ = 1.20 (s, 6 H, CH_3), 2.40, 2.58 (2 s, 4 H, CH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263.3) Ber. C 68.41 H 8.04 N 5.32 Gef. C 68.6 H 7.90 N 5.1

¹⁾ 4. Mitteil.: K. Schank, R. Blattner, V. Schmidt und H. Hasenfratz, Chem. Ber. **114**, 1938 (1981).

²⁾ G. Bouillon und K. Schank, Chem. Ber. **112**, 2332 (1979).

³⁾ M. Adler, K. Schank und V. Schmidt, Chem. Ber. **112**, 2314 (1979).

⁴⁾ K. Schank, R. Blattner und G. Bouillon, Chem. Ber. **114**, 1951 (1981).

⁵⁾ S. Gambarjan, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 4003 (1909); **58**, 1775 (1925).

- 6) ^{6a)} W. Böttcher, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **16**, 629 (1883). — ^{6b)} A. Einhorn und B. Pfyl, Liebigs Ann. Chem. **311**, 34 (1900). — ^{6c)} J. H. Ransom, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 199 (1900). — ^{6d)} K. Auwers, Liebigs Ann. Chem. **332**, 159 (1904). — ^{6e)} M. Bergmann, R. Uipis und F. Camacho, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **55**, 2796 (1922).
- 7) R. Huisgen und F. Bayerlein, Liebigs Ann. Chem. **630**, 138 (1960).
- 8) ^{8a)} R. Huisgen, F. Bayerlein und W. Heydkamp, Chem. Ber. **92**, 3223 (1959). — ^{8b)} H. O. House und F. A. Richey, J. Org. Chem. **34**, 1430 (1969). — ^{8c)} R. T. Couley und S. Gosh, Mechanisms of Molecular Migrations, Vol. 4, p. 285, Wiley Interscience, New York, London, Sydney, Toronto 1971.
- 9) ^{9a)} L. Horner und E. Schwenk, Liebigs Ann. Chem. **566**, 69 (1950). — ^{9b)} L. Horner und H. Steppan, Liebigs Ann. Chem. **606**, 47 (1957). — ^{9c)} J. T. Edward, J. Chem. Soc. **1954**, 1464.
- 10) R. Curci und J. O. Edwards in Organic Peroxides (Herausgeber D. Swern), Bd. 1, Kap. 4, S. 199, Wiley Interscience, N. Y., London, Sydney, Toronto 1970.
- 11) ^{11a)} G. Drefahl, G. Heublein und S. Lochner, J. Prakt. Chem. [4] **32**, 98 (1966). — ^{11b)} J. Szmuszkowicz, E. Cerda, M. F. Grostic und J. F. Zieserl, Tetrahedron Lett. **1967**, 3969. — ^{11c)} J. Szmuszkowicz, D. J. Duchamp, E. Cerda und C. G. Chidester, Tetrahedron Lett. **1969**, 1309. — ^{11d)} H. H. Wasserman und M. S. Baird, Tetrahedron Lett. **1971**, 3721. — ^{11e)} D. Cantacuzène und M. Tordeux, Tetrahedron Lett. **1971**, 4807. — ^{11f)} K. Sato, S. Inoua, M. Ohashi und S.-I. Kuranami, Chem. Lett. **1975**, 405. — ^{11g)} E. Vilsmaier und W. Träger, Synthesis **1980**, 463.
- 12) W. von E. Doering, M. Saunders, H. G. Boyton, H. W. Earhart, E. F. Wadley, W. R. Edwards und G. Laber, Tetrahedron **4**, 178 (1958).
- 13) W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).
- 14) ^{14a)} H. Gelissen und P. H. Hermans, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **58**, 285 (1925). — ^{14b)} C. C. Price und E. Krebs, Org. Synth. **23**, 65 (1943).
- 15) ^{15a)} R. Criegee in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952. — ^{15b)} F. Strain, W. E. Bissinger, W. R. Dial, H. Rudoff, B. J. Dewitt, H. C. Stevens und J. H. Langston, J. Am. Chem. Soc. **72**, 1254 (1950).
- 16) N. A. Leister und D. S. Tarbell, J. Org. Chem. **23**, 1149, 1152 (1958).

[337/80]