

## Reaktionen des Ketens und des Sulfens mit 2-Dialkylaminomethylencyclohexanonen

2-( $\gamma$ -Dialkylaminoacryloyl)-cyclohexanone und  
Amino- $\delta$ -sultone

Von

**A. Gandini, P. Schenone und G. Bignardi\***

Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica dell'Università di Genova

(Eingegangen am 30. März 1967)

Es wird die Synthese von 2-( $\gamma$ -Dialkylaminoacryloyl)cyclohexanonen beschrieben, die durch Addition des Ketens an 2-Dialkylamino-methylencyclohexanone erhalten wurden.

Außerdem wird die Darstellung von  $\delta$ -Sultonen der 4-Hydroxy-2-dialkylamino-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäuren beschrieben, und zwar durch Reaktion des Sulfens, des Isosteren des Ketens, mit den vorher erwähnten 2-Dialkylamino-methylencyclohexanonen.

The synthesis of 2-( $\gamma$ -dialkylaminoacryloyl)cyclohexanones by addition of ketene to 2-dialkylamino-methylencyclohexanones is described.

Also the preparation of 4-hydroxy-2-dialkylamino-3,4-tetramethylene-3-butene-1-sulfonic acid  $\delta$ -sultones by reaction of sulphene with 2-dialkylamino-methylencyclohexanones is described.

Die  $\alpha$ -Hydroxymethylenketone bilden eine interessante Gruppe von Verbindungen, sei es wegen der durch Substitution des Hydroxyls — z. B. durch Halogen, Alkoxy, Amine — zu erhaltenden Derivate, sei es wegen der Ringschlußreaktionen, die von ihnen ausgehen können<sup>1</sup>.

Was den ersten Reaktionstypus betrifft, haben wir schon viele Reihen von  $\alpha$ -Alkylaminomethylenderivate von bicyclischen terpenoiden Ke-

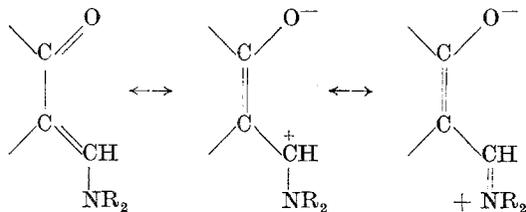
---

\* Herrn Prof. Dr. F. Wessely mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> Teilweise Übersicht: A. E. Pohland und W. R. Benson, Chem. Rev. **66**, 161 (1966).

tonen studiert, wie z. B. Campher, Pinocamphon, 2-Ketocineol<sup>2</sup> als Zwischenprodukte für die Herstellung neuer Substanzen, deren pharmakologische Untersuchung interessierte.

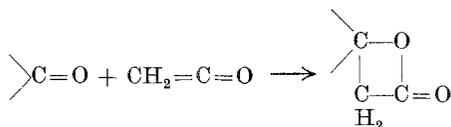
Die  $\alpha$ -Alkylaminomethylenketone bilden ein Resonanzsystem, in dem die Ladungsverlagerung auch durch das Eingreifen des Stickstoffs eine wichtige Rolle spielt; es läßt daher zahllose mögliche Reaktionen voraussehen, unter anderem die Bildung von Heterocyclen verschiedener Art.



Eben aus diesem Grunde schien uns die Reaktion zwischen  $\alpha$ -Alkylaminomethylenketonen und Ketenen besonders reizvoll, welche die Darstellung verschiedener 4-Dialkylamino-3,4,5,6,7,8-hexahydrocumarine ermöglichen sollte.

Diese Verbindungen, deren Darstellung eine Erweiterung unserer früheren Arbeiten bildet, wären für uns wegen ihrer eventuellen pharmakologischen Eigenschaften besonders interessant.

Die Reaktion der Ketene mit Carbonylgruppen besteht im allgemeinen, wie bekannt ist, in einer 1,2-Addition unter Bildung von  $\beta$ -Lactonen<sup>3</sup>:

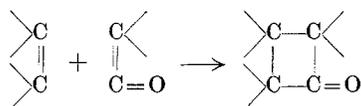


Andererseits bilden Ketene mit olefinischen Doppelbindungen, besonders mit jenen, die durch besondere Strukturverhältnisse aktiviert sind (Enamine, Vinyläther, Diene), mehr oder weniger leicht cyclische Butanone<sup>4</sup>:

<sup>2</sup> P. Schenone und G. Minardi, *Il Farmaco*, Ed. Sci. **17**, 291 (1962); *Boll. Chim. Farm.* **103**, 883 (1964); A. Gandini, *Il Farmaco*, Ed. Sci. **22**, 210 (1967); G. Minardi, P. Schenone und G. Bignardi, *Il Farmaco*, Ed. Sci., im Druck.

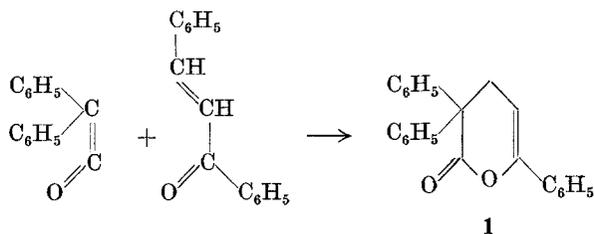
<sup>3</sup> Übersicht: H. E. Zaugg, *Org. React.* **8**, 305 (1954).

<sup>4</sup> R. H. Hasek und J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **26**, 4775 (1961); J. D. Roberts und C. M. Shorts, *Org. React.* **12**, 1 (1962); R. H. Hasek und J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **28**, 1468 (1963); R. H. Hasek, P. G. Gott und J. C. Martin, *ibid.* **29**, 1239 (1964); R. Huisgen, L. Feiler und G. Binsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **3**, 753 (1964); J. C. Martin, P. G. Gott, V. W. Goodlet und R. H. Hasek, *J. Org. Chem.* **30**, 4175 (1965); J. C. Martin, V. W. Goodlet und R. D. Burpitt, *ibid.* **30**, 4309 (1965); N. Campell und H. G. Heller, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5473; Franz. Patent 1417223 (1965) [*Chem. Abstr.* **64**, 6522 (1966)].

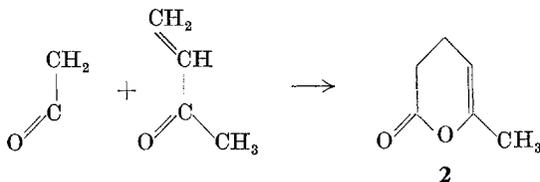


Im Falle  $\alpha, \beta$ -ungesättigter Carbonylderivate können sich die Ketene auch nach einem 1,4-Mechanismus anlagern und ergeben dabei  $\gamma, \delta$ -ungesättigte  $\delta$ -Lactone (**1**, **2**).

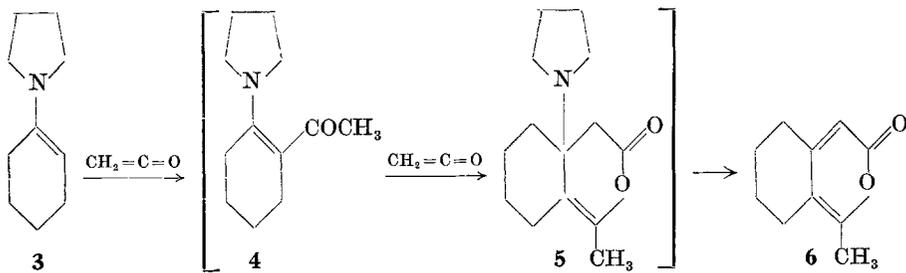
Diese letztgenannte Möglichkeit wurde das erste Mal durch die Reaktion zwischen Diphenylketen und  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonylderivaten verwirklicht<sup>5</sup>:



Es wurde später beobachtet, daß dieser Reaktionsmechanismus auch bei der Reaktion zwischen Keten und Methylvinylketen befolgt wird<sup>6</sup>:



Enamine aus alicyclischen Ketonen (**3**) reagieren mit einem Überschuß von Keten in komplexer Weise, die von *Berchtold* und Mitarbeitern<sup>7</sup> studiert wurde.



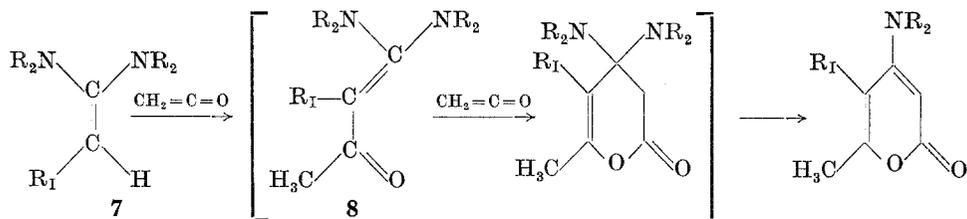
<sup>5</sup> *H. Staudinger* und *R. Endle*, *Ann. Chem.* **401**, 263 (1913); eine ähnliche Reaktion wurde vor kurzem von *R. Scarpati*, *D. Sica* und *C. Santacroce*, *Tetrahedron* **20**, 2735 (1964), beschrieben.

<sup>6</sup> *H. Hopff* und *W. Rapp*, U.S.A. Pat. 2265165 [*Chem. Abstr.* **36**, 1614 (1942)].

<sup>7</sup> *G. A. Berchtold*, *G. R. Harvey* und *G. E. Wilson*, *J. Org. Chem.* **26**, 4476 (1961); **30**, 2642 (1965).

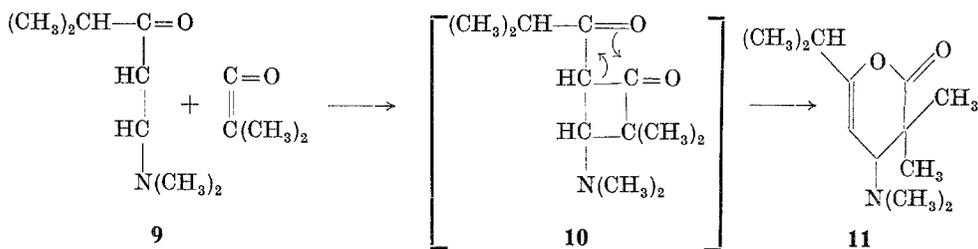
Nach Ansicht dieser Autoren verläuft diese Reaktion in drei Stufen, deren erste die Acetylierung des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms des Enamins vorstellt; die zweite Stufe besteht in einer 1,4-Ringschlußaddition an das entstandene Acetyl-enamin (**4**) und ergibt das Zwischenprodukt **5**; die dritte Stufe führt unter Abspaltung des sekundärenamins zur Bildung des Enollactons **6**.

Der oben beschriebene Reaktionsablauf wird durch die unabhängigen Beobachtungen von *Opitz* und *Zimmerman*<sup>8</sup> sowie von *Hasek*, *Gott* und *Martin*<sup>9</sup> bei einer ähnlichen Reaktion zwischen 1,1-Bisdialkylaminoäthylenen (**7**) und Keten bestätigt.



In diesem Falle war es möglich, die zwischenläufige Bildung von  $\alpha$ -(Bisdialkylamino)methylketen (**8**) über die Reaktion des 1,1-Bisdialkylaminoäthylenderivates (**7**) mit einer einzigen Molekel Keten zu bestätigen.

Schließlich beschreiben *Martin* und Mitarbeiter<sup>10</sup> in einer vor kurzem erschienenen Veröffentlichung über das Verhalten des 1-Dimethylamino-4-methyl-1-penten-3-on (**9**) unter anderem auch die Reaktion mit Dimethylketen, bei der 3,3-Dimethyl-4-dimethylamino-3,4-dihydro-6-isopropyl-2H-pyran-2-on (**11**) erhalten wurde.



Diese Autoren nehmen an, daß diese Reaktion, rein die formelmäßig das Resultat einer 1,4-Cycloaddition des Dimethylketens an das konjugierte System von **9** zu sein scheint, über eine 1,2-Cycloaddition des Dimethylketens an **9** zu dem Cyclobutanon-Zwischenprodukt (**10**) und über eine molekulare Umlagerung zu dem Endprodukt (**11**) führt.

Es war daher anzunehmen, daß eine Reaktion dieser Art, die von 2-Dialkylamino-methylencyclohexanon (**12**) und Keten ausgeht, und die bisher noch nicht untersucht wurde, die 4-Dialkylamino-3,4,5,6,7,8-hexahydrocumarine (**14**), die uns interessierten, ergeben würde.

<sup>8</sup> G. *Opitz* und F. *Zimmermann*, Chem. Ber. **97**, 1266 (1964).

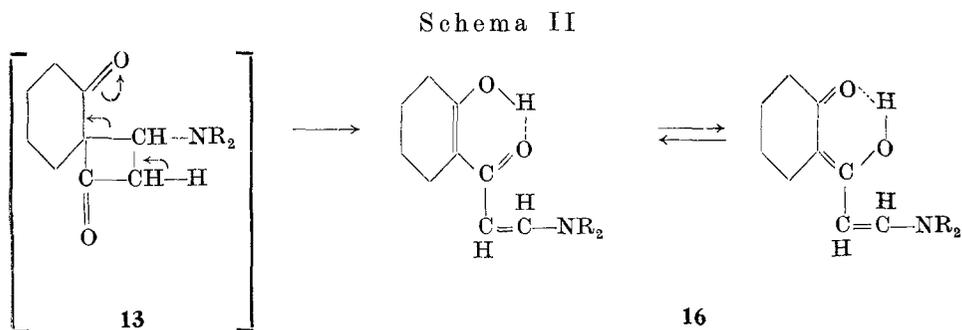
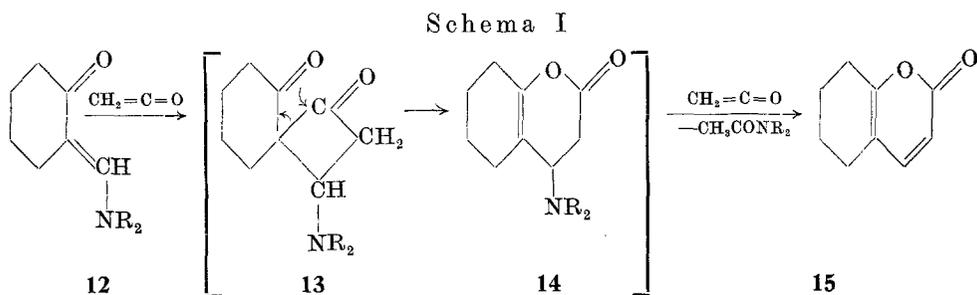
<sup>9</sup> R. H. *Hasek*, P. G. *Gott* und J. C. *Martin*, J. Org. Chem. **29**, 2513 (1964).

<sup>10</sup> J. C. *Martin*, K. R. *Barton*, P. G. *Gott* und R. H. *Meen*, J. Org. Chem. **31**, 943 (1966).

Tatsächlich bildet sich jedoch bei dieser Reaktion in mehr oder weniger großer Ausbeute das bereits beschriebene<sup>11</sup> 5,6,7,8-Tetrahydrocumarin (15) und zugleich Substanzen, deren Bruttoformel auch den 4-Dialkylamino-3,4,5,6,7,8-hexahydrocumarinen (14) (Schema I) entsprechen könnte.

Die UV- und IR-Spektren und in besonders eindeutiger Weise die Resultate der magnetischen Kernresonanz haben hingegen für die N-haltigen Produkte erwiesen, daß es sich um eine völlig andere Struktur als die der Cumarine handelt, und zwar um die 2-( $\gamma$ -Dialkylaminoacryloyl)cyclohexanone (16).

Das Reaktionsschema muß deshalb wie folgt formuliert werden:



Man kann annehmen, daß man über den vorgeschlagenen Reaktionsablauf und über ein gemeinsames Zwischenprodukt (13) einerseits zu den 5,6,7,8-Tetrahydrocumarin (15) und andererseits zu den 2-( $\gamma$ -Dialkylaminoacryloyl)cyclohexanonen (16) gelangen kann.

Das NMR-Spektrum des 2-( $\gamma$ -Morpholinaacryloyl)cyclohexanons ermöglichte außerdem, der extracyclischen Doppelbindung die *trans*-Struktur zuzuweisen und eine starke Wasserstoffbrücke zwischen den beiden enolisierten Carbonylgruppen festzustellen.

Die wahrscheinlichsten Strukturen der Stickstoff-haltigen Produkte sind daher die in den Formeln (16) aufgezeichneten.

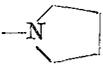
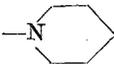
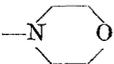
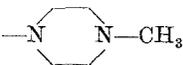
<sup>11</sup> A. S. Dreiding und A. J. Tomasevski, J. Amer. Chem. Soc. 76, 6388 (1954).

Ob sich nun ein Produkt von der Art des 5,6,7,8-Tetrahydrocumarins oder ein 2-( $\gamma$ -Dialkylaminoacryloyl)cyclohexanon bildet, hängt wahrscheinlich von der Natur der  $\text{NR}_2$ -Gruppe ab.

Grenzfälle sind in der Tat das 2-Diäthylaminomethylencyclohexanon, das vorwiegend 5,6,7,8-Tetrahydrocumarin liefert, und das 2-Morpholinomethylencyclohexanon, das bei denselben Bedingungen in großer Ausbeute (88%) 2-( $\gamma$ -Morpholinoacryloyl)cyclohexanon ergibt.

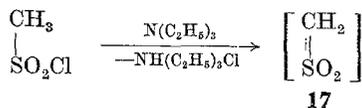
Die erhaltenen Produkte sind in Tab. 1 angeführt.

Tabelle 1.

N	$-\text{NR}_2$	Schmp., °C	Ausb., %
1		121—122	41
2		103—104	41,8
3		98—99	88,3
4		109—110	18,5

Wir haben dann diese Reaktion weiter ausgedehnt, indem wir an Stelle des Ketens sein einfaches Isosteres, das Sulfen<sup>12</sup> (17), verwendeten.

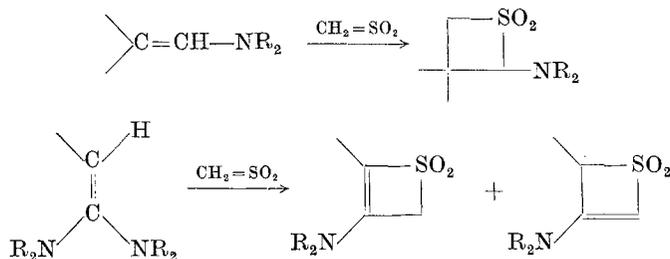
Das Sulfen als solches ist noch nicht isoliert worden<sup>13</sup>, man nimmt aber seine Bildung während der Reaktion zwischen Methansulfonsäurechlorid und tertiären Basen, wie Triäthylamin an:



<sup>12</sup> Übersicht: *T. J. Wallace*, *Quart. Rev.* **20**, 67 (1966); *G. Opitz*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **6**, 107 (1967).

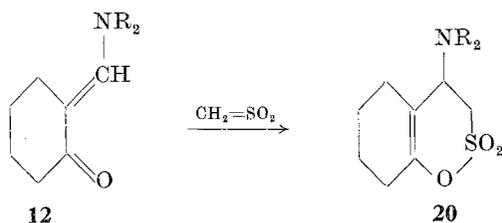
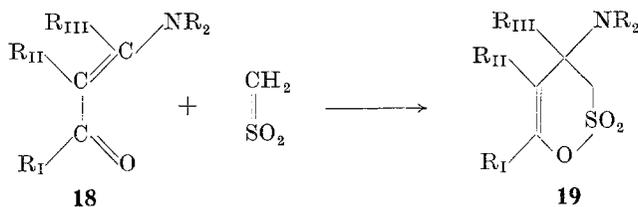
<sup>13</sup> Vor kurzem hat *G. Opitz* ein Sulfen als Additionsprodukt mit Trimethylamin isoliert [*Tetrahedron Lett.* **1966**, 5263, 5269; *Angew. Chem. Int. Ed.* **5**, 594 (1966)].

Die Sulfene lagern sich an die Doppelbindung der Enamine<sup>14</sup> und der 1,1-Bisdialkylaminoäthylenderivate<sup>15</sup> unter Bildung von cyclischen Sulfonen an:



und zum Unterschied vom Keten wurde ihre Anlagerung auch an Monoenamine aus aliphatischen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen (18) studiert.

Man erhält dabei über eine 1,4-Addition ungesättigte  $\beta$ -Amino- $\delta$ -sultone (19)<sup>16</sup>.



<sup>14</sup> G. Stork und I. J. Borowitz, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 312 (1962); G. Opitz und H. Adolph, Angew. Chem. Int. Ed. **1**, 113 (1962); R. Fusco, S. Rossi und S. Maiorana, Chim. e Ind. [Milano] **44**, 873 (1962); **45**, 564 (1963); W. E. Truce, J. R. Norell, J. E. Richman und J. P. Walsh, Tetrahedron Lett. **1963**, 1677; L. A. Paquette, J. Org. Chem. **29**, 2851, 2854 (1964); D. C. Dittmer und F. A. Davis, J. Org. Chem. **29**, 3131 (1964); G. Opitz, H. Schempp und H. Adolph, Ann. Chem. **684**, 92 (1965); G. Opitz und K. Rieth, Tetrahedron Lett. **1965**, 3977; G. Opitz und F. Schweinsberg, Angew. Chem. Int. Ed. **4**, 786 (1965); J. N. Wells und F. S. Abbott, J. Med. Chem. **9**, 489 (1966); Belg. Pat. 652709 (1965) [Chem. Abstr. **64**, 14195 (1966)].

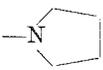
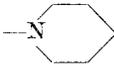
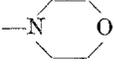
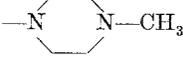
<sup>15</sup> G. Opitz und H. Schempp, Ann. Chem. **684**, 103 (1965); R. H. Hasek, R. H. Meen und J. C. Martin, J. Org. Chem. **30**, 1495 (1965).

<sup>16</sup> G. Opitz und E. Tempel, Angew. Chem. Int. Ed. **3**, 754 (1964); Ann. Chem. **699**, 68 (1966).

Auch wir konnten die allgemeine Gültigkeit dieses Reaktionsverlaufs bestätigen, indem wir eine Reihe von 2-Dialkylaminomethylencyclohexanon (12) mit Sulfen reagieren ließen.

Wir erhielten auf diese Weise mit ausgezeichneten Ausbeuten eine Reihe neuer  $\delta$ -Sultone der 4-Hydroxy-2-dialkylamino-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäuren (20), die in Tab. 2 angeführt sind.

Tabelle 2.

N	—NR <sub>2</sub>	Schmp., °C	Ausb., %
5	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	76—77	79
6		105—106	80
7		87—88	80
8		149—150	91
9		158—159	73

Die IR-Spektren dieser Verbindungen stimmen mit denen der analogen Verbindungen, über die schon berichtet wurde<sup>16</sup>, überein.

Wir arbeiten daran, diese Reaktionen auf andere Derivate verschiedener 2-Hydroxymethylenketone, andere Ketene und Sulfene auszu-dehnen.

### Experimenteller Teil

Die UV-Spektren wurden mit einem Optica CF 4 Spektrophotometer aufgenommen, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 137. Das NMR-Spektrum der 2-( $\gamma$ -Morpholinoacryloyl)cyclohexanone\* wurde mit einem Spektrometer Varian A-60 (60 Mc/s) in CDCl<sub>3</sub> mit TMS als innerem Standard aufgenommen.

\* Für die Aufnahme des NMR-Spektrum danken wir Herrn Prof. P. Sensi von „Lepetit S. p. A.“ herzlich.

*2-Diäthylaminomethylencyclohexanon*

6,3 g (0,05 Mol) 2-Hydroxymethylencyclohexanon<sup>17</sup> wurden einer Lösung von 4 g (0,055 Mol) Diäthylamin in 50 ml absol. Benzol beifügt. Nachdem die exotherme Reaktion vorüber war, wurde die Lösung über Nacht bei Zimmertemp. belassen. Die benzol. Lösung wurde vom Wasser, das sich inzwischen abgetrennt hatte, dekantiert, über trockenem Magnesiumsulfat stehengelassen, filtriert und das Lösungsmittel sowie der Überschuß desamins im Vak. entfernt.

Der braune ölige Rückstand wurde durch Destillation im Kugelrohr gereinigt und die Fraktion, die bei 0,5 mm und 115—118° (Luftbad) überging, aufgefangen. Ausb. 8,2 g (90%).

$C_{11}H_{19}NO$ . Ber. C 72,88, H 10,57, N 7,73.  
Gef. C 73,01, H 10,68, N 7,52.

*2-Pyrrolidinmethylencyclohexanon,  $C_{11}H_{17}NO$ \**

Es wurden wie oben 6,3 g (0,05 Mol) 2-Hydroxymethylencyclohexanon mit 3,9 g (0,055 Mol) Pyrrolidin zur Reaktion gebracht. Nach dem Vertreiben des Benzols verblieb ein gelbes Öl, das im Kugelrohr bei 0,3 mm und 130—135° (Luftbad) destillierte. Ausb. 8,19 g (91%).

*2-Piperidinmethylencyclohexanon*

Aus 6,3 g (0,05 Mol) 2-Hydroxymethylencyclohexanon und 4,7 g (0,055 Mol) Piperidin wurde eine dicke Flüssigkeit erhalten, die bei 0,6 mm und 165—168° (Luftbad) überging und rasch kristallisierte. Ausb. 9,0 g (93%), Schmp. 47°, wie in<sup>18</sup> angegeben.

*2-Morpholinmethylencyclohexanon,  $C_{11}H_{17}NO_2$ \**

Aus 12,6 g (0,1 Mol) 2-Hydroxymethylencyclohexanon und 9,6 g (0,11 Mol) Morpholin wurde nach Entfernung des Lösungsmittels 18,7 g (96%) eines festen Produktes erhalten, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 84,5—86° schmolz.

*2-(N'-Methylpiperazin)methylencyclohexanon,  $C_{12}H_{20}N_2O$ \**

Aus 6,3 g (0,05 Mol) 2-Hydroxymethylencyclohexanon und 5,5 g (0,055 Mol) N-Methylpiperazin wurden 7,39 g (71%) eines gelben Öls erhalten, das bei 140—145° (Luftbad) und 0,4 mm destillierte.

*5,6,7,8-Tetrahydrocumarin*

6,9 g (0,038 Mol) 2-Diäthylaminomethylencyclohexanon, in 50 ml Benzol gelöst, wurden bei Zimmertemp. mit ungefähr 2,6 g (0,062 Mol) Keten<sup>19</sup> reagieren gelassen. Nach beendigter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt.

\* Die Analyse (CH, N) der Verbindung gab Werte, die mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.

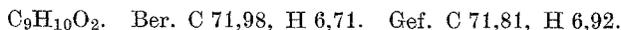
<sup>17</sup> C. Ainsworth, Org. Synth. **39**, 27 (1959).

<sup>18</sup> T. Cuvigny und H. Normant, Bull. Soc. Chim. France **1960**, 515.

<sup>19</sup> Org. Synth. Coll. Vol. **1**, 330 (1948).

Es wurden 9,15 g eines dicken rotbraunen Öls erhalten, das nach langem Verweilen bei 0° Kristalle ausschied. Nach dem Abfiltrieren der Kristalle und weiterem Abkühlen auf 0° schieden sich neue Kristalle aus.

Die vereinigten Kristalle (2,6 g, Ausb. 45%) wurden mehrmals aus Äther—Petroläther (Sdp. 40—60°) umkristallisiert, bis sie den konstanten Schmelzpunkt von 63,5—64,5° zeigten.



Die Analyse, der Schmelzpunkt, die UV- und IR-Spektren des isolierten Produktes entsprechen jenen des 5,6,7,8-Tetrahydrocumarins<sup>11</sup>.

Im zurückbleibenden rotbraunen Öl, das nicht mehr kristallisierte, ist die Anwesenheit von 2-( $\gamma$ -Diäthylaminoacryloyl)cyclohexanon mit Hilfe des IR durch die Absorptionsbanden zwischen 6 und 6,5  $\mu$  nachweisbar, die die 2-( $\gamma$ -Dialkylaminoacryloyl)cyclohexanone charakterisieren.

Anmerkung. Nach der Übergabe dieser Arbeit für den Druck ist es gelungen, nach mühsamer Fraktionierung des öligen Rückstandes im Vak. eine kleine Menge einer Verbindung zu isolieren (Sdp. 145—148°/0,4, Schmp. 57—58° aus absol. Äther-Petroläther), die durch Elementaranalyse ( $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Ber. C 69,92, H 9,48, N 6,27. Gef. C 69,91, H 9,52, N 6,38), IR-(1631, 1592, 1555  $\text{cm}^{-1}$ ) und UV-Spektrum ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 361 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,55$ ) als 2-( $\delta$ -Diäthylaminoacryloyl)cyclohexanon erkannt wurde.

*2-( $\gamma$ -Piperidinoacryloyl)cyclohexanon und 5,6,7,8-Tetrahydrocumarin (Reaktion in äther. Lösung)*

10,47 g (0,054 Mol) 2-Piperidinmethylencyclohexanon, in 100 ml absol. Äther gelöst, wurden mit ungefähr 4 g (0,095 Mol) Keten reagieren gelassen, wobei die Temp. der äther. Lösung bei 0° gehalten wurde. Nach beendigter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Es wurden 14,88 g eines dicken rotbraunen Öls erhalten, das nach Zugabe von wenig absol. Äther und langem Verweilen bei 0° dunkelrote Kristalle ausschied. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äther wurden 4,76 g eines gelben kristallinen Produktes mit dem Schmp. 98—100° erhalten (Ausb. 37,3%).

Nach weiterem Umkristallisieren aus Äther schmilzt die Substanz bei 103—104° und entspricht dem 2-( $\gamma$ -Piperidinoacryloyl)cyclohexanon, was die Analyse, IR- und UV-Spektren bestätigen.

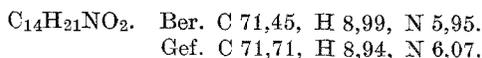


Abb. 1 zeigt das IR-Spektrum (in  $\text{CCl}_4$ ). Das UV-Spektrum in 95% Äthylalkohol hat das Absorptionsmaximum bei 366  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,44$ ).

Aus den vereinigten äther. Mutterlaugen wurde nach Entfernen des Äthers im Vak. und bei Zimmertemp. ein braunes Öl erhalten (7,5 g), des nach längerem Verweilen bei 0° Kristalle ausschied. Nach dem Abfiltrieren der Kristalle und weiterem Abkühlen auf 0° schieden sich neue Kristalle aus.

Die vereinigten Kristalle (0,48 g) wurden mehrmals aus Äther—Petroläther (Sdp. 40—60°) umkristallisiert, bis sie den konstanten Schmp., 63,5 bis 64,5°, zeigten.

Die Analyse, der Schmelzpunkt, die IR- und UV-Spektren des isolierten Produktes entsprechen jenen des 5,6,7,8-Tetrahydrocumarins<sup>11</sup>.

Das zurückbleibende Öl wurde mehrmals im Kugelrohr destilliert. Es enthielt noch eine beträchtliche Menge Tetrahydrocoumarin, das leicht sublimiert und daher schwer zu entfernen war.

Die Fraktion, die bei 56–60° Luftbad und 0,7 mm übergang, gab für  $C_7H_{13}NO$  (N-Acetylpiperidin) stimmende Analysendaten.

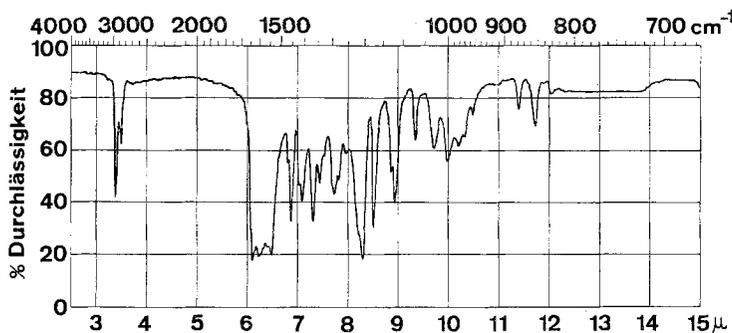


Abb. 1. IR-Spektrum von 2-( $\gamma$ -Piperidinoacryloyl)cyclohexanon (in  $CCl_4$ ).

#### 2-( $\gamma$ -Piperidinoacryloyl)-cyclohexanon (Reaktion in benzol. Lösung)

4,5 g (0,023 Mol) 2-Piperidinmethylenecyclohexanon, in 50 ml Benzol gelöst, wurden bei Zimmertemp. mit ungefähr 2 g (0,047 Mol) Keten reagieren gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und der braune ölige Rückstand 24 Stdn. bei 0° gehalten. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und mehrmals aus absol. Äther umkristallisiert.

Auf diese Weise wurden 2,29 g eines gelben kristallinen Produktes erhalten (Ausb. 41,8%), das denselben Schmp. und die gleichen IR- und UV-Spektren besitzt wie das vorher erhaltene 2-( $\gamma$ -Piperidinoacryloyl)-cyclohexanon.

#### 2-( $\gamma$ -Pyrrolidinoacryloyl)cyclohexanon

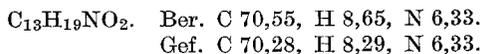
4,5 g (0,025 Mol) 2-Pyrrolidinmethylenecyclohexanon wurden in 50 ml Benzol gelöst und bei Zimmertemp. mit 1,8 g (0,043 Mol) Keten reagieren gelassen.

Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und der ölige Rückstand (6,77 g) über eine Aluminiumoxidsäule (70 g, Aktivitäts-Stufe III nach Brockmann) mit absol. Äther chromatographiert.

Nach Durchfluß der ersten 50 ml Äther eluierten die folgenden 150 ml 5,72 g eines gelben Öles, das nach dem Abkühlen größtenteils kristallisierte.

Nach dem Filtrieren und Waschen mit wenig absol. Äther wurden 2,28 g gelber Kristalle erhalten (Ausb. 41%).

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äther bis zur analytischen Reinheit schmilzt die Substanz bei 121–122°.

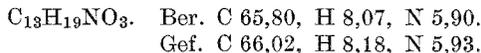


IR-Spektrum ( $CCl_4$ ): 1623, 1572, 1535  $cm^{-1}$ .

Das UV-Spektrum in absol. Äthylalkohol zeigt das Absorptionsmaximum bei 368  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,51$ ).

*2-(γ-Morpholinoacryloyl)-cyclohexanon*

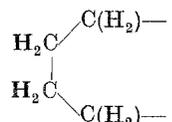
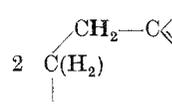
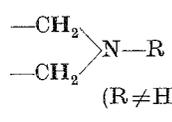
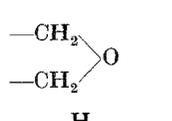
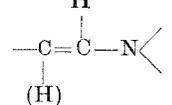
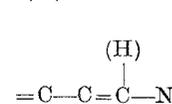
4,5 g (0,023 Mol) 2-Morpholinmethylencyclohexanon, in 50 ml Benzol gelöst, wurden mit ungefähr 2 g (0,047 Mol) Keten bei Zimmertemp. behandelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. kristallisiert das verbleibende rotbraune Öl rasch. Die abfiltrierten und mit wenig absol. Äther gewaschenen Kristalle wogen 3,53 g. Aus den äther. Mutterlaugen wurden noch 1,29 g Substanz, insgesamt 4,82 g Rohprodukt erhalten (Ausb. 88,3%), das nach dem Umkristallisieren aus absol. Äther gelbe Kristalle vom Schmp. 98—99° gab.



IR-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ): 1634, 1590, 1546  $\text{cm}^{-1}$ .

Das UV-Spektrum in absol. Äthylalkohol zeigt das Absorptionsmaximum bei 363  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,49$ ).

## NMR-Spektrum

Signal	$J(\text{c/s})$	$\tau(\text{ppm})$	Zuordnung
Multiplett (4H)	—	8,50—8,10	 im Ring
Multiplett (4H)	—	7,92—7,50	 im Ring
Multiplett (4H)	—	6,84—6,48	 (R ≠ H) } Morpholin
Multiplett (4H)	—	6,42—6,10	 } Morpholin
Dublett (1H)	12,5	4,85	 }
Dublett (1H)	12,5	2,45	 }
Singulett (1H)	—	—7,1	—OH, intramolekulare Wasserstoffbrücke wie Enole von $\beta$ -Diketonen

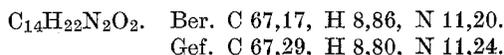
Die Reaktion des 2-( $\gamma$ -Morpholinacryloyl)cyclohexanons mit Hydroxylamin in Pyridin ergibt ein heterocyclisches Produkt, über das wir in einer späteren Arbeit berichten werden.

*2-[ $\gamma$ -(N'-methyl)piperazinacryloyl]cyclohexanon*

4,5 g (0,022 Mol) 2-(N'-Methylpiperazin)methylencyclohexanon, in 50 ml Benzol gelöst, wurden bei Zimmertemp. mit ungefähr 1,7 g (0,04 Mol) Keten behandelt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verblieb ein rotbraunes Öl (5,8 g), das nicht kristallisierte und über 100 g neutr. Aluminiumoxid (Aktivitäts-Stufe III nach Brockmann) chromatographiert wurde. Zum Eluieren wurde eine Mischung aus 3 Teilen absol. Äthers und 0,5 Teile Benzol verwendet.

Nach dem Durchlauf der ersten 240 ml des Lösungsmittelgemisches wurden durch die folgenden 150 ml 1,44 g eines gelben Öls eluiert, das nach einer Nacht bei 0° 1,00 g Rohprodukt ausschied (Ausb. 18,5%). Nach dem Umkristallisieren aus absol. Äther wurden gelbe Kristalle erhalten, die bei 109 bis 110° schmolzen.



IR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>): 1634, 1600, 1541 cm<sup>-1</sup>

In absol. Äthylalkohol hat diese Substanz das Absorptionsmaximum bei 364 m $\mu$  mit log  $\epsilon$  = 4,50.

*$\delta$ -Sulton der 4-Hydroxy-2-diäthylamin-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure*

Zu einer Lösung von 9,06 g (0,05 Mol) 2-Diäthylaminomethylencyclohexanon und 5,6 g (0,055 Mol) trockenem Triäthylamin in 100 ml absol. Äther wurden unter guter Rührung bei 0° eine Lösung von 5,7 g (0,05 Mol) Methansulfonsäurechlorid in 50 ml absol. Äther beigefügt.

Nach beendigter Zugabe wurde eine Stde. bei Zimmertemp. gerührt, dann wurde das ausgeschiedene Triäthylaminchlorhydrat abfiltriert und reichlich mit absol. Äther gewaschen.

Aus den vereinigten äther. Lösungen wurde nach Entfernen des Lösungsmittels ein kristallines Produkt erhalten, 10,27 g (79% Ausb.). Das Produkt kristallisiert aus absol. Äther in weißen Prismen. Schmp. 76—77°.

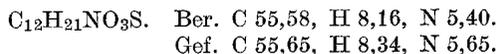
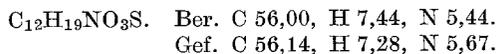


Abb. 2 zeigt das IR-Spektrum.

*$\delta$ -Sulton der 4-Hydroxy-2-pyrrolidin-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure*

Aus 13,14 g (0,073 Mol) 2-Pyrrolidinmethylencyclohexanon und 7,6 g (0,075 Mol) trockenem Triäthylamin in 150 ml absol. Äther wurden über die Reaktion mit 8,33 g (0,073 Mol) Methansulfonsäurechlorid in 150 ml absol. Äther auf vorher beschriebene Weise 15,5 g (80%) Reaktionsprodukt erhalten.

Aus absol. Äthylalkohol umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 105—106°.



IR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>): 1698 (schw), 1385 (st), 1253 (m), 1188 (st), 1176, 1082, 1055, 962, 884, 838 (st) cm<sup>-1</sup>.

*δ-Sulton der 4-Hydroxy-2-piperidin-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure,*  
 $C_{13}H_{21}NO_3S^*$

Es wurde wie bei dem  $\delta$ -Sulton der 4-Hydroxy-2-diäthylamin-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure vorgegangen und aus 9,66 g (0,05 Mol) 2-Piperidinmethylen-cyclohexanon 10,85 g (80%) Reaktionsprodukt erhalten.

Aus absol. Äther umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 87—88°.

IR-Spektrum ( $CCl_4$ ): 1698 (schw), 1385 (st), 1252 (m), 1192 (st), 1176, 1083, 1056, 962, 884, 840 (st)  $cm^{-1}$ .

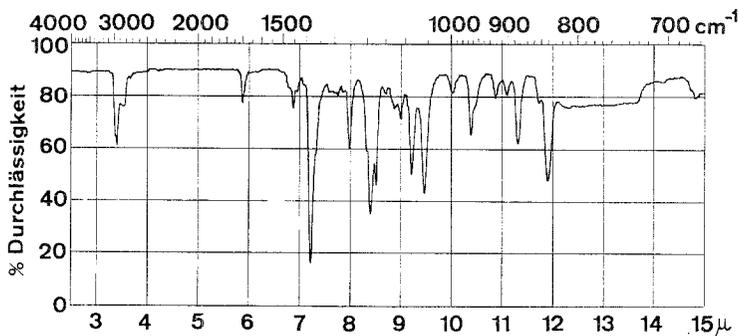


Abb. 2. IR-Spektrum der  $\delta$ -Sulton der 4-Hydroxy-2-diäthylamin-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure (in  $CCl_4$ ).

*δ-Sulton der 4-Hydroxy-2-morpholin-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure,*  
 $C_{12}H_{19}NO_4S^*$

Aus 12,25 g (0,062 Mol) 2-Morpholinmethylen-cyclohexanon und 6,5 g (0,065 Mol) trockenem Triäthylamin in 100 ml absol. Äther wurden über die Reaktion mit 7,07 g (0,062 Mol) Methansulfonsäurechlorid in 70 ml absol. Dioxan auf vorher beschriebene Weise 15,5 g (91%) Reaktionsprodukt erhalten. Aus absol. Äthylalkohol umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 149—150°.

IR-Spektrum ( $CCl_4$ ): 1692 (schw), 1383 (st), 1258 (m), 1189 (st), 1167, 1115 (st), 1080, 1054, 1004, 961, 884, 867, 839 (st)  $cm^{-1}$

*δ-Sulton der 4-Hydroxy-2-(N'-methylpiperazin)-3,4-tetramethylen-3-buten-1-sulfonsäure,*  
 $C_{13}H_{22}N_2O_3S^*$

Aus 19,26 g (0,092 Mol) 2-(N'-Methylpiperazin)methylen-cyclohexanon und 9,6 g (0,095 Mol) trockenem Triäthylamin in 150 ml absol. Äther wurden durch Reaktion mit 10,5 g (0,092 Mol) Methansulfonsäurechlorid in absol. Äther (150 ml) 19,35 g (73% Ausb.) Rohprodukt erhalten. Aus absol. Äthylalkohol umkristallisiert, schmilzt das Produkt bei 158—159°.

IR-Spektrum ( $CCl_4$ ): 1692 (schw), 1383 (st), 1250 (m), 1188 (st), 1163, 1082, 1055, 1011, 962, 884, 839 (st)  $cm^{-1}$ .

\* Die Analyse der Verbindung (CH, N) gab Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.