

2-Cyclopropyliden-1,3-cycloalkandione als Zwischenstufen einer nukleophilen Substitution am Dreiring

Jürgen Weidner, Elmar Vilsmaier* und Ralf Fries

Fachbereich Chemie, Universität Kaiserslautern,
D-6750 Kaiserslautern, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 10. September 1986. Angenommen 14. Oktober 1986)

2-Cyclopropylidene-1,3-cycloalkanediones as Intermediates in a Nucleophilic Substitution at a Three Membered Ring

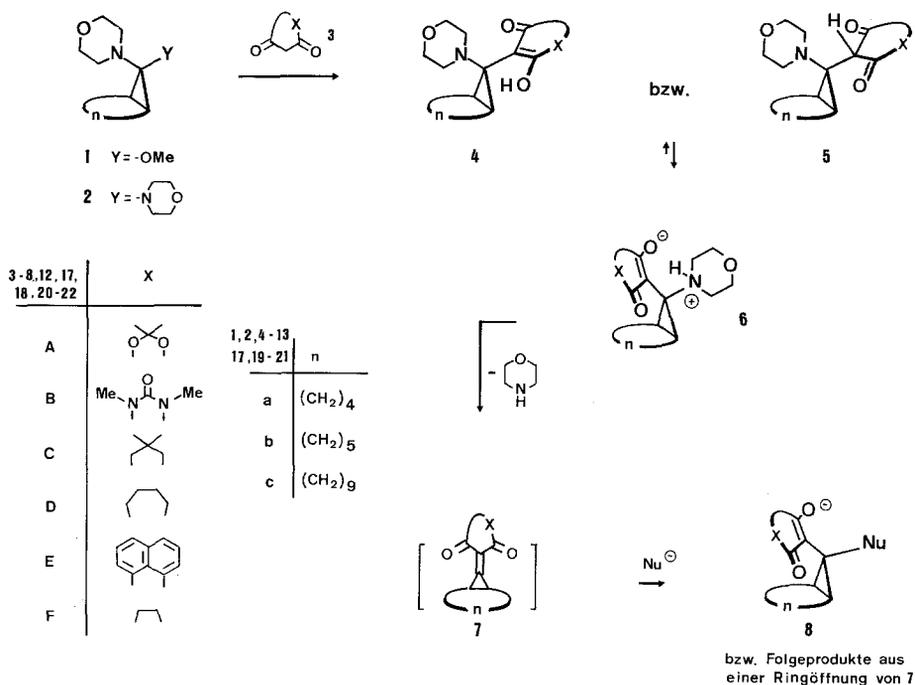
Reaction of morpholinobicycloalkyl-dimedone **4C** with various CH-acids **3** leads to a substitution of the *exo*-dimedone unit as a consequence of a strong preference of the *exo*-leaving group in a bicyclic compound of type **4** and **5**, respectively. Dimedone (**3C**) as a nucleophile, however, makes the *exo* substitution unproductive in **4C** and allows the displacement of the morpholino moiety leading to **12C**. Thus compounds **12C–12F** could be obtained directly from the N,O-acetal **1** and the CH-acids **3C–3F** by a twofold substitution, the isolation of the monoalkylated compounds **4** not being necessary. Formation of **12C–12F** involves a *Michael* addition of **3C–3F** to the unstable 2-Cyclopropylidene-1,3-cycloalkanedione intermediates **7C–7F**. Cyclopentanedione **3F** as a CH-acid and **1** gave the enamine **17F** besides **12F**. The Hexahydroazepino-N,O-acetal **19** in this special case was superior leading exclusively to **12F**.

(*Keywords: Aminobicyclo[n.1.0]alkane derivatives; 2-Cyclopropylidene-1,3-cycloalkanedione intermediates; Cyclopropanes, nucleophilic substitution at*)

Einleitung

In den bicyclischen Meldrumsäure- und Barbitursäurederivaten **6A** und **6B** läßt sich die Aminogruppe nukleophil substituieren [1—3]. So entstehen aus **6A** oder **6B** und Nukleophilen Nu^- in guten Ausbeuten Produkte **8A** und **8B** [2, 3]. Für die Substitution der Aminogruppe ist deren *exo*-Position wichtig. Im Falle eines Meldrumsäure- oder Barbitursäure-Substituenten sind die *exo*-Amino-Verbindungen **6A** und **6B** durch Isomerisierung der zunächst aus **1** und **3A–3B** entstehenden *endo*-Aminobicyclen **4A** bzw. **5B** zugänglich [2, 4, 5].

Schema 1



Mit Dimedon (**3C**) als CH-Säure konnten bisher nur Verbindungen vom Typ **4** erhalten werden [6]. Deshalb haben wir das Substitutionsverhalten dieser Verbindungen untersucht. Gleichzeitig wurde auch die Verwendungsmöglichkeit von anderen cyclischen 1,3-Diketonen wie **3D—3F** im Sinne der in Schema 1 aufgezeigten Substitutionsreaktionen verfolgt.

Ergebnisse und Diskussion

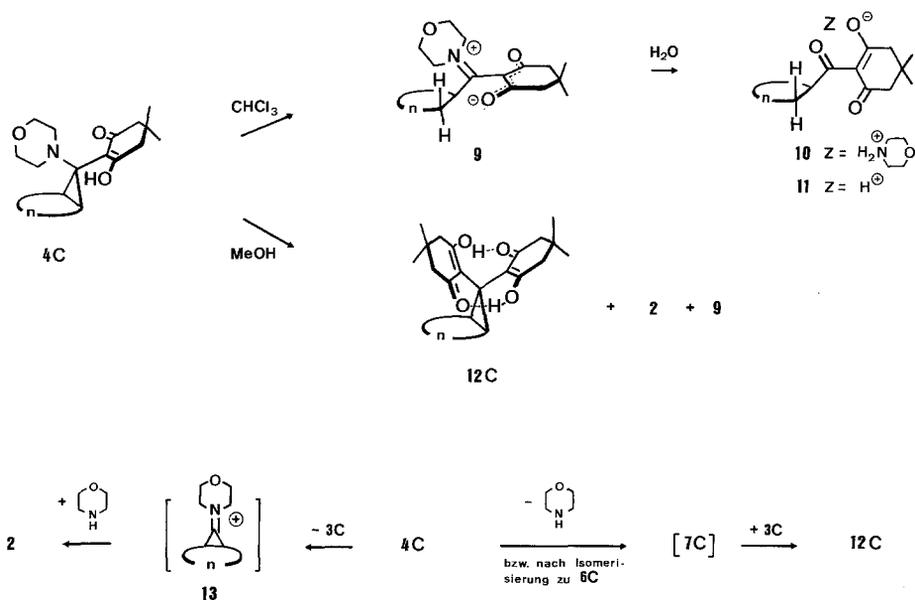
Reaktionsverhalten von Morpholinobicycloalkyl-dimedon **4C**

Zur Herstellung der für diese Untersuchungen benötigten Dimedon-Bicyclen **4C** kann anstelle von **2** (Lit. [6]) auch das einfacher zugängliche N,O-Acetal **1** [7] verwendet werden. **4Ca** und **4Cb** entstehen in 86 bzw. 92% Ausbeute aus **1** und **3C** in Acetonitril bei Raumtemperatur.

Unter den üblichen Bedingungen gelingt es nicht, **4C** durch Isomerisierung in **6C** umzuwandeln: Weder **4Ca** noch **4Cb** werden bei Raumtemperatur in Dichlormethan oder in Acetonitril unter Zusatz von 2,4-Pentandion (vgl. Lit. [2, 4]) verändert. Nach 72 Std. lassen sich die Edukte unverändert isolieren. Beim

Erhitzen werden anstelle einer Isomerisierung Folgereaktionen von **4 Ca** und **4 Cb** beobachtet. Erhitzen von **4 Ca** in Dichlormethan führt quantitativ zu **9 a**, das als Produkt einer Homoenamin-Reaktion von **4 Ca** aufzufassen ist [6]; wegen der starken Hydrolyseempfindlichkeit läßt sich **9** am besten in Form von **10** oder **11** isolieren [6]. In Methanol wird die Homoenamin-Reaktion deutlich verlangsamt; man erhält hier nur noch 47% **10 a** aus **4 Ca**. Zusätzlich werden jedoch das Aminal **2 a** und das Substitutionsprodukt **12 Ca** isoliert. Ihr Entstehen verlangt die Abspaltung von Dimedon (**3 C**) aus **4 Ca**; **3 C** kann mit **4 Ca** oder dem Isomeren **6 Ca** zu **12 Ca** reagieren. Das mitentstandene Morpholin fängt schließlich das Iminiumion **13 a** zu **2 a** ab.

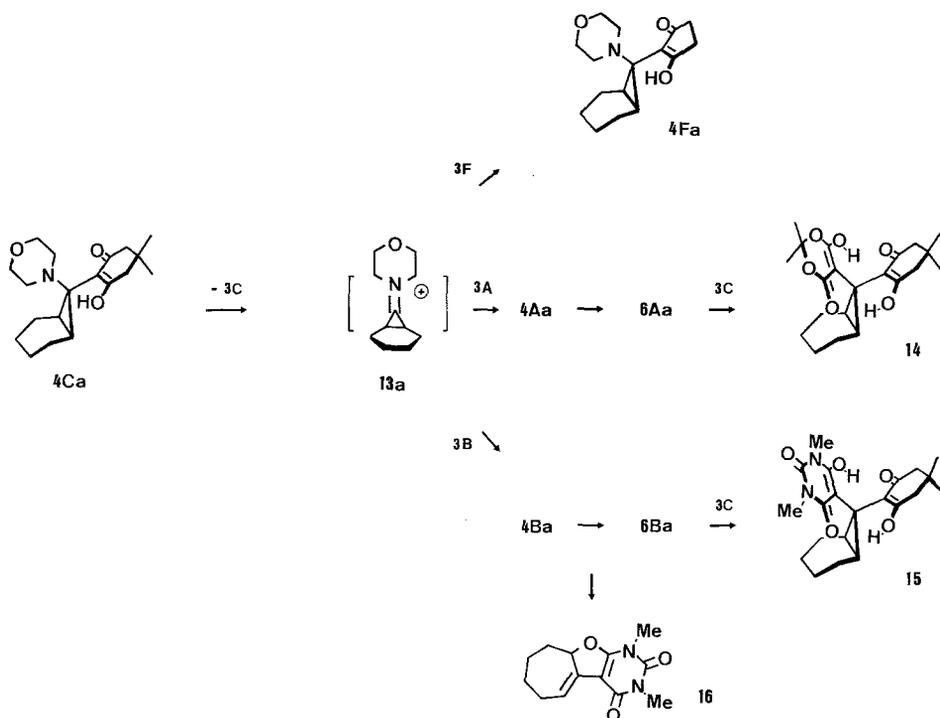
Schema 2



Erhitzen von **4 Ca** in Methanol in Gegenwart von Dimedon (**3 C**) erhöht den Anteil an Substitutionsprodukt **12 Ca**. So erhält man **12 Ca** aus äquimolaren Mengen **3 C** und **4 Ca** in 20% Ausbeute. Die doppelte molare Menge an **3 C** bewirkt eine Ausbeutesteigerung an **12 Ca** auf 30%. Die erfolgreiche Substitution desamins in **4 C** durch **3 C** ist nur in Methanol als Solvens möglich. Einwirkung von Dimedon (**3 C**) im Überschuß auf **4 Ca** in Dichlormethan bei 40°C gibt ausschließlich das bereits bekannte Ringöffnungsprodukt **9 a**.

Die Umsetzung von **4 Ca** mit anderen CH-Säuren wie **3 A**, **3 B** oder **3 F** in Methanol führt zu Produkten, die aus einer Substitution des Dimedons in **4 Ca** durch die zugesetzte CH-Säure resultieren.

Schema 3

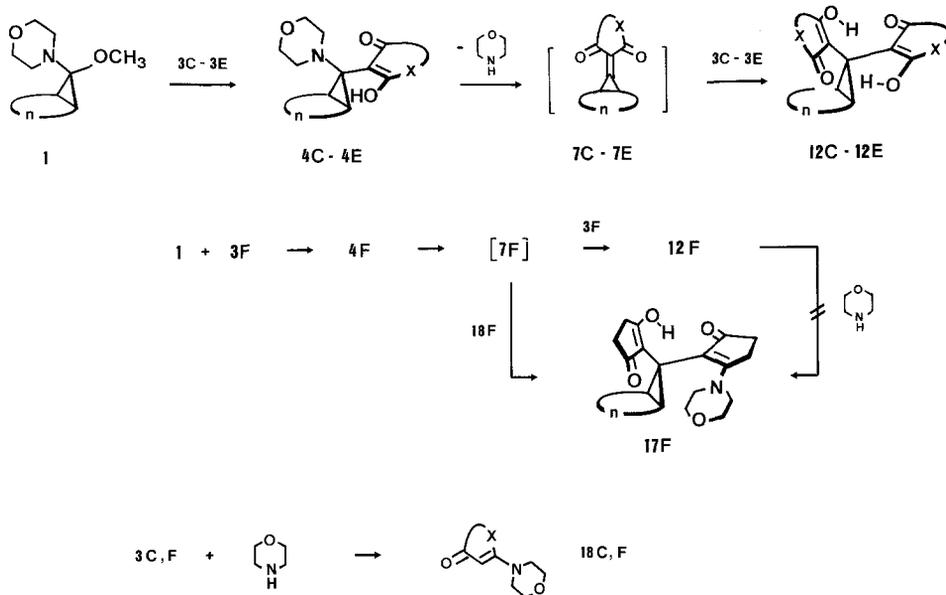


Während das Cyclopentandionderivat **4Fa** stabil und isolierbar ist (94% Ausb.) und damit den Austausch direkt dokumentiert, findet man anstelle der analogen Meldrumsäure- und Barbitursäure-Derivate **4Aa** und **4Ba** die Folgeprodukte **14** (21% Ausb. neben 30% Edukt **4Ca**) bzw. **15** (57% Ausb.) und **16** (24% Ausb.). **16** ist auf eine Zersetzung des Intermediärprodukts **4Ba** bzw. **5Ba** oder **6Ba** zurückzuführen [5].

Herstellung von Bis(1-Hydroxy-3-oxo-cycloalkenyl)bicyclen **12C**—**12F**

Die Umsetzungen von **4C** mit verschiedenen CH-Säuren zeigt, daß eine Substitution des Morpholins in **4C** nur durch Dimedon **3C** möglich ist. Zur Herstellung des symmetrisch substituierten **12Ca** kann auch direkt von **1a** und Dimedon (**3C**) ausgegangen werden. Ohne Zwischenisolierung von **4Ca** geben **1a** und **3C** im Molverhältnis 1 : 3 **12Ca** in 30% Ausbeute. Noch besser ist unter den gleichen Bedingungen das Bicyclo[5.1.0]octyl-Derivat **12Cb** (66% Ausb.) aus **3C** und **1b** in Methanol erhältlich.

Schema 4



Wegen der besonderen Eignung wurde für weitere Substitutionsreaktionen das Bicyclo[5.1.0]octyl-System verwendet. Analog zu Dimedon (**3C**) reagieren Cycloheptan-1,3-dion (**3D**) und 3-Hydroxy-1-oxo-phenalen (**3E**) in Methanol mit dem N,O-Acetal **1** zu den Substitutionsprodukten **12Db** (63% Ausb.) und **12Eb** (54% Ausb.). 1,3-Cyclopentandion (**3F**) als Reaktionspartner verlangt andere Bedingungen: In Methanol wird aus **1b** und **3F** fast quantitativ nur das Aminoalkylierungsprodukt **4Fb** gebildet.

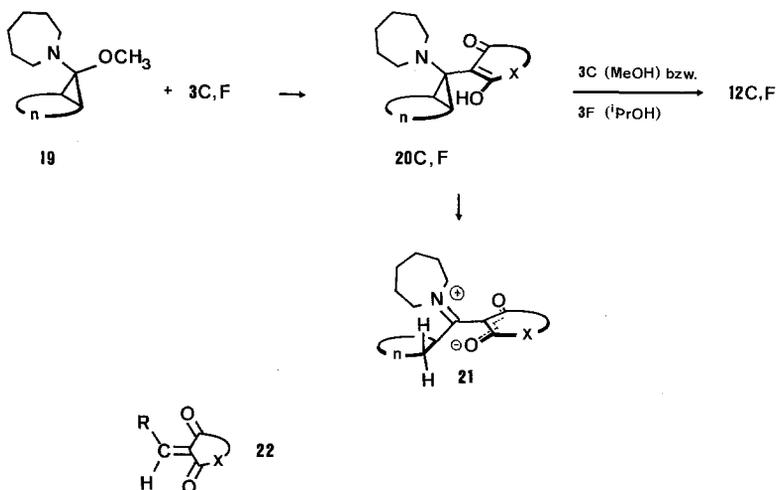
Die Folgeumsetzung zu **12Fb** erfordert siedendes Propanol. Wegen der höheren Reaktionstemperaturen erhält man neben 11% **12Fb** in 22% Ausbeute das Enamin **17Fb**. Kontrollexperimente zeigen, daß **17Fb** aus der Reaktion von **4Fb** mit dem Enamin **18F** resultiert (Ausbeute 26%). Die alternativ denkbare Bildung von **17Fb** aus **12Fb** und Morpholin konnte ausgeschlossen werden: **12Fb** läßt sich nach dem Erhitzen mit Morpholin in Propanol und dem Aufarbeiten wieder unverändert zurückgewinnen.

Hexahydroazepin als Abgangsgruppe bei der Substitution

Um einen Einfluß des Amins auf die Substitution zu erkennen, wurden neben **1a** und **1b** auch die entsprechenden Hexahydroazepin-Derivate

19 a und **19 b** eingesetzt. Dabei ergab die Verwendung von **19 b** anstelle von **1 b** für die Herstellung von **12 Fb** Vorteile: **12 Fb** entsteht aus **19 b** in wesentlich höherer Ausbeute (50%); ein Enamin als Beiprodukt wird nicht gefunden.

Schema 5



Eine ähnliche Ausbeutesteigerung ließ sich jedoch für die Umsetzungen mit Dimedon nicht erreichen. **19 b** bzw. **19 a** und Dimedon (**3 C**) (Molverhältnis 1 : 3) führen in Methanol unter analogen Bedingungen in 47% Ausbeute zu **12 Cb** bzw. 24% Ausbeute zu **12 Ca**. Die geringere Ausbeute beim Bicycloheptan-System resultiert auch hier durch die leichte Ringöffnung zu **21**. Das in Dichlormethan aus **19 a** bei Raumtemperatur gebildete **21** wird durch Wasser wesentlich langsamer gespalten als das analoge Morpholinderivat **9**.

Konstitution und Konfiguration der Reaktionsprodukte

Die Bicyclenkonstitution der dargestellten Verbindungen vom Typ **4**, **12**, **17** und **20** läßt sich jeweils eindeutig aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum ableiten; dabei entsprechen ein Singulett sowie ein Dublett mit einer charakteristischen Kopplungskonstante von ca. 160 Hz dem Dreiring (s. Tabelle 2 und Exp. Teil).

Die Verbindungen **12 C**—**12 F** liegen als Dienole vor. Im ^1H -NMR läßt sich eine ausgeprägte H-Brücken-Bindung durch die Tieffeldverschiebung des OH-Signals im ^1H -NMR ($\delta = 8.5\text{—}13.9$ ppm, ^1H -NMR-Spektroskopie von Dimethonen s. Lit. [8] und hier zitierte Arbeiten) und z. T. durch eine Rotationsbehinderung erkennen. Letztere führt z. B. bei **12 C** im ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum zu 4 Signalen für die Methylgruppen.

Im ^{13}C -NMR von **12 C**—**12 F** sind für das C2-Atom zwischen *endo*- und *exo*-Position Unterschiede von 6—9 ppm zu beobachten; das Signal bei höherem Feld ist dem *endo*-Substituent zuzuordnen (vgl. Lit. [2, 3] und hier zitierte Arbeiten). Aus den Daten der disubstituierten Verbindungen **12** kann folglich über das C2- ^{13}C -NMR-Signal die *exo*- bzw. *endo*-Position eines 1-Oxo-3-hydroxycycloalkenylrestes ermittelt werden (s. unten).

Die *endo*-Morpholino-Konfiguration bei [4.1.0]- und [5.1.0]-Bicyclen läßt sich leicht am Auftreten eines ABXY-Systems im ^1H -NMR-Spektrum für die Morpholin-Protonen feststellen [2, 4—7, 9—11].

Eine *endo-exo*-Isomerisierung gibt sich — neben gravierenden Änderungen im Carbocyclen-Spektrum (vgl. Fig. 10 in Lit. [2]) — auch durch die Umwandlung des Morpholin-Spektrums vom ABXY- in den AA'XX'-Typ zu erkennen [2, 4, 5, 9, 10]. Nach dem gleichen Prinzip ist die Konfigurationszuordnung für die Hexahydroazepinbicyclen durchführbar; hier beschränkt sich jedoch die Spektrenanalyse auf den AB- bzw. AA'-Teil des Spektrums (NCH₂-Gruppe) [11, 12]. Die erhaltenen Verbindungen **4 Ca**, **4 Cb**, **4 Fa**, **4 Fb** und **20 Ca** zeigen im ^1H -NMR für den Heterocyclus ausschließlich ABXY-Signalsysteme; dies beweist die einheitliche *endo*-Amin-Konfiguration. **4 Ca** und **4 Cb** sind zudem identisch mit authentischen Verbindungen [6].

Die *exo*-Dimedon-Konfiguration der Disubstitutionsprodukte **14** und **15** folgt aus dem Vergleich mit authentischem **14** [3] und **15** [3]. Zudem kann die Lage des ^{13}C -NMR-Dimedon-C2-Signals bei 123.1 ppm [3] und 122.7 ppm [3] zur Konfigurationsbestimmung herangezogen werden. Am Disubstitutionsprodukt **12 Ca** erscheint dieses Signal beim *endo*-Dimedon bei 113.6 ppm, für das *exo*-Dimedon dagegen bei 121.7 ppm (Tabelle 2). Mit der gleichen Methode wird über das C2- ^{13}C -NMR-Signal von $\delta = 119.2$ ppm (**12 F**: $\delta = 118.5$ bzw. 124.3 ppm) Verbindung **17 F** die aus der Entstehungsweise zu erwartende *endo*-1-Oxo-3-hydroxy-cyclopentenyl-Struktur zugeordnet.

Substitution an Aminobicycloalkyl-1,3-cycloalkandionen — ein sterisch determinierter Reaktionsverlauf

Für Substitutionen an *endo*-Aminobicyclo[*n*.1.0]alkyl-1,3-cycloalkandionen ergeben sich sterische Einschränkungen, die durch die Umsetzungen des Dimedonderivates **4 Ca** mit den CH-Säuren **3 A**, **3 B** und **3 F** deutlich werden: **3 F** wandelt **4 Ca** unter Austausch von Dimedon durch Cyclopentandion in den Morpholinobicyclus **4 Fa** um. Meldrumsäure (**3 A**) und Barbitursäure (**3 B**) führen dagegen zu Produkten **14** und **15**, in denen Morpholin durch **3 A** bzw. **3 B** ersetzt ist. Die Stereochemie von **14** und **15** verrät jedoch, daß nur eine formale Substitution von Morpholin durch **3 A** und **3 B** stattfand. Bei nukleophilen Substitutionen über ein Methylencyclopropan **7** befindet sich die Diacylmethylengruppe des Edukts nach der Umsetzung aus sterischen Gründen (das Nukleophil greift von der *exo*-Seite an) in der *endo*-Position des Bicyclus; das angreifende Nukleophil ist dagegen *exo*-ständig [3]. In **14** und **15** ist das Dimedon eindeutig in der *exo*-Position gebunden. Damit resultieren **14** und **15** nicht aus einem direkten Ersatz des Morpholins durch die CH-Säuren, sie werden aus den primär entstandenen **4 Aa** und **4 Ba** und

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der Bicyclen **12C**—**12F** (200 MHz, TMS, CDCl₃, δ, ppm)

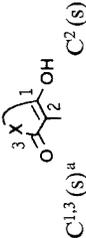
			OH (s)	Bicyclus
12Ca	2.36 (v _A), 2.27 (v _B) ($J_{AB} = 17$ Hz), 2.26 (v _{A'}), 2.19 (v _{B'}) ($J_{AB} = 17$ Hz) (zus. 8 H) ^a ; 1.09 (s), 1.04 (s), 1.02 (s), 0.92 (s) (zus. 12 H)		12.60	2.04—1.79 (m, 2 H), 1.43—1.11 (m, 8 H)
	2.30 (s, 4 H) ^b , 2.25 (v _A) ^b , 2.19 (v _B) ^b ($J_{AB} = 18$ Hz, 4 H); 1.10 (s), 1.07 (s), 1.03 (s), 0.95 (s) (zus. 12 H)		12.56	2.36—2.14 ^b (m, 2 H), 1.94—1.11 (m, 8 H), 0.86—0.60 (m, 2 H)
12Db	2.70—2.45 (m, 8 H), 1.95—1.51 (m, 11 H) ^c		13.48	2.27—2.07 (m, 2 H), 1.40—0.90 (m, 5 H), 0.82—0.56 (m, 2 H)
12Eb	8.63—8.51 (m, 4 H), 8.15—8.04 (m, 4 H), 7.76—7.65 (m, 4 H)		13.89	2.64—2.41 (m, 2 H), 1.98—1.18 (m, 8 H), 1.12—0.88 (m, 2 H)
12Fb	2.70—2.46 (AA'BB', 4 H), 2.44 (s, 4 H)		8.49	2.37—2.18 (m, 2 H), 1.94—1.68 (m, 3 H), 1.45—0.94 (m, 5 H), 0.90—0.64 (m, 2 H)

^a Teilweise überlagerte AB-Systeme

^b Breites Signal, das von einem Singulett und dem AB-System überlagert wird

^c Enthält 3H-Atome vom Bicyclus

Tabelle 2. ^{13}C -NMR-Daten der Bicyclen **12C–12F** (50.28 MHz, TMS, CDCl_3 , δ , ppm)

		C^2 (s)	—X— ^a		Bicyclus Cyclopropan (d) [$J_{\text{H}^{13}\text{C}}$, Hz]	— $(\text{CH}_2)_n$ — (t)
	$\text{C}^{1,3}$ (s) ^a			(s)		
12Ca	191.8 190.7	121.7 ^b 113.6 ^c	46.9 (t), 46.6 (t), 31.9 (s), 31.8 (s), 29.6 (q), 29.1 (q), 28.5 (q), 26.6 (q)	16.8	24.5 [162]	20.8, 20.6
12Cb	192.1 190.7	121.3 ^b 113.8 ^c	46.6 (t), 31.8 (s), 31.4 (s), 30.2 (q), 29.8 (q), 27.3 (q), 26.6 (q)	20.1	32.1 [160]	33.0, 29.2, 28.0
12Db	195.5 194.3	124.7 ^b 116.0 ^c	37.0 (t), 36.8 (t), 21.4 (t) ^d	26.3	34.2 [156]	32.9, 29.1, 28.1
12Eb	179.0 177.5	123.2 ^b 116.1 ^c	133.9 (d), 133.8 (d), 131.4 (s), 129.6 (d), 129.4 (d), 126.7 (s), 126.5 (d) ^d	22.9	33.0 [156]	32.4, 29.1, 27.8
12Fb	199.7 198.2	124.3 ^b 118.5 ^c	30.4 (t), 30.0 (t)	16.4	27.6 [162]	32.3, 29.1, 27.0

^a Zuordnung zum *endo*- bzw. *exo*-Substituenten nicht eindeutig^b *exo*-Substituent^c *endo*-Substituent^d Doppelte Signalhöhe

Dimedon (**3C**) über die Folgen **4Aa** → **6Aa** → **7Aa** → **14** bzw. **4Ba** → **6Ba** → **7Ba** → **15** gebildet. Auf diesen Ablauf weist zusätzlich das Auftreten von **16** hin, das sich von **4Ba**, **5Ba** bzw. **6Ba** ableitet [5]. Nukleophile Substitutionen an Aminobicyclo[*n*.1.0]alkanen haben ergeben, daß eine *exo*- gegenüber einer *endo*-Abgangsgruppe stark bevorzugt ist [1, 2, 10, 11, 13, 14]. Diese sterische Diskriminierung geht offensichtlich soweit, daß in **4Ca** anstelle von Morpholin das Dimedon durch die CH-Säuren **3A**, **3B** und **3F** ersetzt wird.

Bei der Umsetzung von **4C**—**4F** mit der CH-Säure, die sich bereits im Bicyclus befindet, wird jedoch der bevorzugte Austausch des *exo*-Substituenten zu einer unproduktiven Reaktion. Unter dieser Voraussetzung kann schließlich Morpholin durch die CH-Säure **3** unter Bildung von Disubstitutionsprodukten **12** ausgetauscht werden. Ob der Substitution eine Isomerisierung von **4C**—**4F** zu **6C**—**6F** vorangeht, läßt sich nicht feststellen. Einen Sonderfall stellt die Cyclopentandion-Umsetzung dar; hier konkurriert das bei der höheren Temperatur gebildete Morpholinocyclopentenon **18F** mit der CH-Säure **3F** als Abfangreagens für **7F**.

Als Zwischenstufen auf dem Weg von **4** zu **12** werden Diacylmethylencyclopropane **7C**—**7F** gebildet. Ihre geringe Stabilität (Lit. [2, 3, 5, 6] und hier zitierte Arbeiten) stellt einen limitierenden Faktor der nach einem Eliminierungs-Additionsmechanismus verlaufenden Substitution dar. Die beiden Akzeptorgruppen in **7** bewirken eine sehr rasche Ringöffnung des Cyclopropans [2, 3, 5, 6]. Die Ringöffnung resultiert aus dem Elektronenmangel am Cyclopropan-C-Atom. Es ist anzunehmen, daß ein steigender Akzeptorcharakter der Carbonylgruppen in **7** die Tendenz zur Ringöffnung erhöht.

An einfachen Methylen-dioxocycloalkanen **22** (*R* = H) wurde von *Schuster* und *Polansky* mit HMO-Rechnungen der Elektronenmangel am β -Methylen-C-Atom ermittelt und mit der Additionstendenz von Nukleophilen an **22** (*R* = C₆H₅) korreliert [15, 16]. Dabei ergaben sich für die Methylen-1,3-Diketone **22C** und **22E** deutlich geringere Elektronendichten und ein stärker ausgeprägtes Additionsverhalten als für Methylenmeldrumsäure **22A** und -barbitursäure **22B**. Die Übertragung dieser Resultate auf die analogen Methylenencyclopropane **7** läßt erwarten, daß **7C** oder **7F** relativ zu **7A** und **7B** neben einer erhöhten Additionsfreudigkeit auch eine verstärkte Ringöffnungstendenz besitzen. Bisher waren Abfangreaktionen nur für **7A** und **7B** bekannt; die Reaktionen zu **12C**—**12F** zeigen, daß auch die Dioxomethylencyclopropane **7C**—**7F** für Abfangreaktionen eine ausreichende Stabilität aufweisen.

Aminocyclopropane vom Typ **4**—**6** geben zwei unterschiedliche Folgereaktionen, die beide protonenkatalysiert verlaufen [2, 5, 6]: Eine Öffnung des Dreirings im Sinne einer Homoaminreaktion (z. B. **4C** → **9**) oder eine Amineliminierung zu einer Diacylmethylencyclopropanzwischenstufe **7**, die unter Addition eines Nukleophils bzw. Öffnung des

Cyclopropan weiterreagiert. Lösungsmittel und Größe des Bicyclus beeinflussen sowohl Homoenaminreaktion als auch Amineliminierung, eine Variation dieser Parameter kann das Produktspektrum wesentlich verändern. Dies wird für **4C** beim Übergang vom Bicycloheptan- zum Bicyclooctan-System mit der Zunahme an Substitutionsprodukt **12C** oder beim Wechsel von Dichlormethan zu Methanol als Solvens deutlich. Speziell in Dichlormethan geben die Aminobicycloalkyldimedon-Derivate **4Ca** und **4Cb** beim Erwärmen Ringöffnung zu den Homoenamin-Produkten **9a** und **9b**; **12C** kann in diesem Lösungsmittel nicht erhalten werden. In Methanol oder Propanol verläuft die Homoenamin-Reaktion langsamer. Vermutlich ist dies die Folge der Verminderung der Donorstärke des Amins im protischen Lösungsmittel durch H-Brücken. Gleichzeitig sollte die Tendenz zur Amineliminierung erhöht werden, dies ermöglicht die Herstellung von Disubstitutionsprodukten **12C—12F**.

Dimedon (**3C**) und Aldehyde bzw. Ketone reagieren zu den sog. Dimethonen [8], Verbindungen mit zwei Dimedonresten an einem C-Atom. **12C** entspricht damit dem Produkt aus Dimedon und einem Cyclopropanon. Mit der Umsetzung von **1** mit **3** wird ein Syntheseweg für Verbindungen vorgestellt, die als Reaktionsprodukt eines Cycloalkandions mit einem — bekanntlich instabilen — Cyclopropanonderivat zu betrachten sind.

Dank

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktsgarät FP 5 (Mettler), nicht korrigiert; Zersetzungspunkte wurden im Kupferblock kontrolliert. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 200. IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 397. Elementaranalysen: Elemental Analyzer 240 (Perkin-Elmer).

Aminobicycloalkyldimedon-Derivate 4C und 20C (Allgemeine Vorschrift)

Zu einer Lösung von 10 mmol N,O-Acetal **1** [7] (**1a**: 2.11 g; **1b**: 2.25 g) in 50 ml Acetonitril gibt man 1.4 g (10 mmol) Dimedon (**3C**) und läßt bei 20 °C 20 h rühren. Der ausgefallene, farblose Niederschlag wird abgesaugt, nacheinander mit 5 ml Ether und mit 20 ml Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur Umsetzung von **3C** mit dem N,O-Acetal **19a** (2.23 g; 10 mmol) wird ein 50 ml Acetonitril-Ether (1 : 1)-Gemisch verwendet; die Reaktion ist nach 1.5 h beendet. Es wird analog aufgearbeitet.

3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-(endo-morpholinobicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-2-cyclohexen-1-on (4Ca)

Hergestellt aus **1a**. Ausb. 2.74 g (86%); Schmp. 153 °C (Lit. [17] 153 °C).

3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-(endo-morpholinobicyclo[5.1.0]oct-8-yl)-2-cyclohexen-1-on (4Cb)

Hergestellt aus **1b**. Ausb. 3.07 g (92%); Schmp. 143 °C (Lit. [6] 145 °C).

3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-(endo-hexahydroazepinobicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-2-cyclohexen-1-on (20Ca)

Hergestellt aus **19a** [18]. Ausb. 2.85 g (86%); Schmp. 127.4 °C.

IR (KBr): 3 150 (sehr breit) (OH), 1 625 (mittel), 1 590 (stark) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{OLi}$, ca. 14%) $\delta = 3.61\text{--}3.44$ (M-Teil eines MNXY-Systems, 2 H), 2.17—2.01 (N-Teil eines MNXY-Systems, 2 H), 2.04 (δ_A), 2.14 (δ_B) (AB-System, 4 H, $J_{AB} = 15$ Hz), 1.85—1.32 (m, 14 H), 1.30—1.12 (m, 2 H), 0.85—0.75 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$, ca. 14%) $\delta = 195.1$ (s), 114.2 (s), 56.9 (t), 52.3 (t), 46.7 (s), 32.1 (s), 30.7 (t), 29.8 (q), 28.5 (q), 27.9 (t), 24.1 (d, $J = 156$ Hz), 21.4 (t).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (331.5). Ber. C 76.09 H 10.03 N 4.22.

Gef. C 76.0 H 10.05 N 4.2.

Isomerisierungsversuche der endo-Morpholino-Derivate 4Ca und 4Cb

In Acetonitril oder Dichlormethan: 1 mmol *endo*-Morpholinobicyclus **4C** (**4Ca**: 0.32 g; **4Cb**: 0.33 g) wird in 10 ml Acetonitril unter Zusatz von 0.1 g (1 mmol) 2,4-Pentandion 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die in quantitativer Ausbeute durch Absaugen isolierten Produkte erweisen sich im Schmp. und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als identisch mit dem eingesetzten **4Ca** und **4Cb**. Auch in Dichlormethan wurde unter analogen Bedingungen keine Isomerisierung festgestellt.

In Methanol: 0.64 g (2 mmol) **4Ca** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol 18 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen des Methanols auf 5 ml und 12 h Stehen bei -18°C saugt man den entstandenen Niederschlag ab, wäscht portionsweise mit 5 ml eisgekühltem Methanol und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 0.13 g (17%) 2,2'-(*Bicyclo[4.1.0]heptan-7,7-diyl*)bis-(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on) (**12Ca**) vom Schmp. 200 °C.

IR (KBr): 3 130 (sehr breit) (OH), 1 625 (mittel), 1 590 (sehr stark) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (372.5). Ber. C 74.16 H 8.66.

Gef. C 73.9 H 8.59.

Nach dem Entfernen des Methanols im Vakuum nimmt man den Rückstand in 3 ml Acetonitril auf; durch 12 h Stehen bei -18°C erhält man farblose Kristalle von *Morpholinium-2-[(cyclohexylhydroxymethylen)]-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandionat* (**10a**). Ausb. 0.32 g (47%), Schmp. 111 °C.

IR (Nujol): 1 670 (mittel), 1 630, 1 560 (stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.35\text{--}6.00$ (breites Signal, 2 H), 3.78—3.61 (m, 1 H), 3.73—3.65 (AA'-Teil eines AA'XX'-Systems, 4 H), 2.92—2.84 (XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 4 H), 2.45 (s, 4 H), 1.90—1.63 (m, 5 H), 1.53—1.12 (m, 5 H), 1.08 (s, 6 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (337.5). Ber. C 67.63 H 9.26 N 4.15.

Gef. C 67.8 H 8.91 N 3.1.

Das erhaltene Filtrat wird erneut eingedampft und der Rückstand viermal mit je 5 ml Pentan extrahiert. Anschließend schüttelt man die Pentanphase mit 5 ml 5% wäßriger Kaliumhydroxidlösung aus. Der nach dem Eindampfen erhaltene ölige Rückstand ergibt nach zweimaliger Kugelrohrdestillation (120°—130 °C, 0.005 Torr) 0.03 g (6%) reines Aminal **2a**, Schmp. 73 °C (Lit. [9] 77°—78 °C), im ¹H-NMR identisch mit einer authentischen Probe [9].

2,2'-(Bicyclo[4.1.0]heptan-7,7-diyl)bis(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on) (12 Ca) aus 4 Ca und 3 C

1.6 g (5 mmol) **4 Ca** werden in 50 ml wasserfreiem Methanol mit 0.7 g (5 mmol) Dimedon (**3 C**) 18 h unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nimmt man den Rückstand in 30 ml Dichlormethan auf und extrahiert mit 20 ml wäßriger gesättigter Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung. Das aus der organischen Phase erhaltene ölige Rohprodukt wird mit 5 ml Aceton versetzt. Das hierbei ausfallende **3 C** saugt man ab, zum Filtrat gibt man 1 ml Wasser und läßt bei -10 °C kristallisieren. Ausb. 0.37 g (20%); Schmp. 200 °C.

Aus der analogen Umsetzung von 1.6 g (5 mmol) **4 Ca** mit 1.4 g (10 mmol) **3 C** erhält man 0.56 g (30%) **12 Ca** vom Schmp. 200 °C.

Beide Verbindungen zeigen die oben angegebenen ¹H-NMR- und IR-Daten.

Isomerisierungsversuch bzw. Umsetzung von 4 Ca mit Dimedon (3 C) in siedendem Dichlormethan

0.64 g (2 mmol) **4 Ca** werden mit 0.56 g (4 mmol) **3 C** in 20 ml Dichlormethan 3 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend rührt man 1 h mit 20 ml 1molarer wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung. Aus der organischen Phase wird nach dem Entfernen des Lösungsmittels überschüssiges **3 C** nacheinander durch Kristallisation aus Aceton und Ether (jeweils 5 ml) bei -18 °C entfernt (0.46 g, 82%). Aus dem Filtrat erhält man nach Kugelrohrdestillation bei 100—110 °C im Hochvakuum 0.34 g (68%) 2-(Cyclohexylhydroxymethylen)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion **11 a** als Hydrolyseprodukt von **9 a**. Schmp. 56 °C (Lit. [6] 56 °C).

Ohne Zusatz von Dimedon erhält man analog aus **4 Ca** 0.38 g (76%) **11 a**. Das ¹H-NMR-Spektrum der beiden isolierten Produkte stimmt mit den Literaturwerten überein. Im Rohprodukt läßt sich in beiden Ansätzen ¹H-NMR-spektroskopisch kein **6 Ca** oder **12 Ca** nachweisen.

Umsetzung von 4 Ca mit 1,3-Cyclopentandion (3 F)

0.64 g (2 mmol) **4 Ca** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol mit 0.58 g (6 mmol) 1,3-Cyclopentandion (**3 F**) [19] 18 h unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit je 2 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.52 g (94%) 3-Hydroxy-2-(endo-7-morpholinobicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-2-cyclopenten-1-on (**4 Fa**), Schmp. 203 °C (Zers.), Lit. [20] 203 °C (Zers.).

IR (KBr): 2580 (breit, OH), 1660 (schwach), 1570 (stark) (C=O, C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR (Pyridin-d₅): δ = 3.87 (δ_A), 3.69 (δ_B), 3.07 (δ_X), 2.75 (δ_Y) (ABXY-Spinsystem, J_{XY} = 9.7 Hz, J_{AB} = 11.6 Hz, J_{BY} = 11.2 Hz, 8 H), 2.46 (s, 4 H), 2.13—1.93 (m, 4 H), 1.79—1.58 (m, 2 H), 1.45—1.21 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CD₃OD/CD₃ONa, ca. 14%): δ = 206.7 (s), 114.0 (s), 68.2 (t), 52.4 (t), 42.8 (s), 33.2 (t), 23.8 (t), 21.3 (t), 21.0 (d, J = 160 Hz).

C₁₀H₂₃NO₃ (277.4). Ber. C 69.29 H 8.36 N 5.05.
Gef. C 69.2 H 8.14 N 5.3.

Umsetzung von 4Ca mit Meldrumsäure (3A)

0.64 g (2 mmol) **4Ca** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol mit 0.29 g (2 mmol) Meldrumsäure (**3A**) 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels nimmt man in 20 ml Dichlormethan auf und extrahiert mit 10 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung. Der Rückstand aus der organischen Phase wird mit 5 ml Aceton versetzt, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt (Edukt **4Ca**, 0.19 g, 30%). Das eingedampfte Filtrat ergibt durch Versetzen mit 5 ml Methanol-Wasser-Gemisch (1 : 1) bei 0 °C 0.16 g (21%) **14**. Schmp. 129 °C (Lit. [3] 133 °C).

Umsetzung von 4Ca mit Dimethylbarbitursäure (3B)

0.64 g (2 mmol) **4Ca** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol mit 0.31 g (2 mmol) **3B** 20 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung extrahiert. Aus dem Rückstand der organischen Phase erhält man nach dem Versetzen mit 5 ml Methanol **15** als kristallinen Niederschlag; Ausb. 0.44 g (57%), Schmp. 221 °C (Zers.) (Lit. [3] 220 °C, Zers.). Das Filtrat wird auf die Hälfte eingeeengt. Stehen bei - 18 °C führt zu **16** in Form farbloser Kristalle; Ausb. 0.12 g (24%), Schmp. 145 °C (Lit. [5] 148 °C).

Die isolierten Punkte **14**, **15** und **16** geben in den ¹H-NMR-Spektren die entsprechenden Literaturwerte.

*Herstellung der Bis(3-hydroxy-1-oxo-cycloalkenyl)-Substitutionsprodukte 12 aus dem N,O-Acetal 1 und den CH-Säuren 3C–3F**2,2'-(Bicyclo[4.1.0]heptan-7,7-diyl)bis(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on) (12Ca)*

1.06 g (5 mmol) N,O-Acetal **1a** werden in 30 ml wasserfreiem Methanol mit 2.1 g (15 mmol) Dimedon (**3C**) versetzt und 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung, wie sie oben beschrieben ist, isoliert man 0.56 g (30%) **12Ca** vom Schmp. 200 °C.

2,2'-(Bicyclo[5.1.0]octan-8,8-diyl)bis(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on) (12Cb)

1.41 g (5 mmol) N,O-Acetal **1b** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol mit 2.1 g (15 mmol) Dimedon (**3C**) versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung kühlt man auf 0 °C, saugt den Niederschlag ab, wäscht zweimal mit 2 ml eisgekühltem Methanol und trocknet im Hochvakuum. Ausb. 1.28 g (66%); Schmp. 218 °C.

IR (Nujol): 2 700 (sehr breit) (OH), 1 590 (breit, stark) (C=O, C=C) cm⁻¹.

C₂₄H₃₄O₄ (386.5). Ber. C 74.58 H 8.87.
Gef. C 74.4 H 8.77.

2,2'-(Bicyclo[5.1.0]octan-8,8-diyl)bis(3-hydroxy-2-cyclohepten-1-on) (12Db)

Eine Lösung von 1.13 g (5 mmol) N,O-Acetal **1b** in 50 ml wasserfreiem Methanol wird mit 1.89 g (15 mmol) **3D** [22] versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 20 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung ausgeschüttelt. Den Rückstand aus der organischen Phase

kristallisiert man aus 10 ml Methanol-Wasser-Gemisch (2:1) um. Ausb. 1.13 g (63%); Schmp. 177 °C.

IR (KBr): 2 550 (sehr breit) (OH), 1 570 (sehr stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (358.5). Ber. C 73.71 H 8.44.
Gef. C 73.3 H 8.36.

2,2'-(Bicyclo[5.1.0]octan-8,8-diyl)bis(3-hydroxy-1-oxo-1H-phenalen) (**12Eb**)

Aus 1.13 g (5 mmol) **1b**, 1.96 g (15 mmol) 3-Hydroxy-1-oxo-1H-phenalen (**3E**) [23] und 0.06 g (0.5 mmol) Diisopropylethylamin (als Lösungsvermittler) wird **12Eb** analog der Vorschrift für **12Db** hergestellt. Ausb. 1.35 g (54%); Schmp. 269 °C (Zers.).

IR (KBr): 2 660 (sehr breit) (OH), 1 625 (stark), 1 575 (mittel), 1 550, 1 530 (stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (498.6). Ber. C 81.91 H 5.26.
Gef. C 81.8 H 5.41.

3-Hydroxy-2-(endo-morpholinobicyclo[5.1.0]oct-8-yl)-2-cyclopenten-1-on (**4Fb**)

1.13 g (5 mmol) N,O-Acetal **1b** und 1.47 g (15 mmol) 1,3-Cyclopentandion (**3F**) [19] werden in 30 ml wasserfreiem Methanol 72 h unter Rückfluß erhitzt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit 5 ml eisgekühltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausb. 1.3 g (90%); Schmp. 208 °C (Zers.).

IR (KBr): 2 600 (sehr breit) (OH), 1 655 (mittel), 1 575 (stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$, ca. 14%): $\delta = 3.67$ (δ_{A}), 3.52 (δ_{B}), 2.56 (δ_{X}), 2.33 (δ_{Y}) (ABXY-System, 8 H, $J_{\text{XY}} = 11$ Hz, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, $J_{\text{BY}} = 12$ Hz), 2.24 (s, 4 H), 2.19—1.10 (m, 10 H), 0.91—0.73 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$, ca. 14%): $\delta = 205.9$ (s), 113.9 (s), 68.5 (t), 52.3 (t), 46.7 (s), 34.1 (t), 33.2 (t), 31.0 (t), 30.0 (d, $J = 160$ Hz), 25.9 (t).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (291.4). Ber. C 70.07 H 8.65 N 4.81.
Gef. C 70.0 H 8.69 N 4.7.

2,2'-(Bicyclo[5.1.0]octan-8,8-diyl)bis(3-hydroxy-2-cyclopenten-1-on) (**12Fb**)
und *2-[8-(2-Hydroxy-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)bicyclo[5.1.0]oct-8-yl]3-morpholino-2-cyclopenten-1-on* (**17Fb**)

1.13 g (5 mmol) N,O-Acetal **1b** [7] und 1.95 g (20 mmol) **3F** [19] werden in 50 ml wasserfreiem 1-Propanol 24 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen und vom ungelösten **4Fb** (0.05 g) filtriert. Man schüttelt nacheinander mit 20 ml gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung und mit 10 ml Wasser aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in 5 ml Methanol auf. Nach 3 Tagen Stehen in der Tiefkühltruhe erhält man 0.8 g Gemisch aus **12Fb** und **17Fb**. Durch Umkristallisieren aus 4 ml Aceton erhält man 0.4 g (22%) reines **17Fb**. Die Acetonlösung wird eingedampft; aus dem Rückstand lassen sich nach Zugabe von 3 ml Acetonitril 0.165 g (11%) **12Fb** isolieren.

12Fb: Schmp. 231 °C (Zers.).

IR (KBr): 2 580 (sehr breit) OH, 1 610, 1 560 (stark, breit) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (302.4). Ber. C 71.50 H 7.33.
Gef. C 71.0 H 7.47.

17Fb: Schmp. 213 °C (Zers.).

IR (KBr): 2 630 (sehr breit) (OH), 1 670 (stark), 1 620 (stark), 1 585 (sehr stark) (C=O, C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.11 (s, 1 H), 5.30—2.83 (m, z. T. in Koaleszenz, 8 H), 2.68—2.23 (m, 8 H), 2.20—1.99 (m, 2 H), 1.90—1.68 (m, 3 H), 1.43—0.68 (m, 7 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 207.9 (s), 205.4 (s), 194.2 (s), 172.3 (s), 119.2 (s), 116.1 (s), 67.5 (t), 49.7 (t), 34.1 (t), 33.6 (d, $^1J_{\text{CH}}$ = 162 Hz), 32.3 (t), 31.8 (t), 31.5 (t), 29.4 (t), 29.1 (t), 27.8 (t), 27.7 (t), 26.8 (t), 21.4 (s).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (355.5). Ber. C 71.13 H 7.87 N 3.77.
Gef. C 71.0 H 7.90 N 3.5.

Reaktion von **4Fb** mit 2-(4-Morpholino)-2-cyclopenten-1-on (**18F**)

0.58 g (2 mmol) **4Fb** werden in 20 ml 1-Propanol mit 0.45 g (2.6 mmol) **18F** [24] und 0.17 g (2 mmol) Morpholin 20 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, den Rückstand nimmt man in 20 ml Dichlormethan auf und extrahiert mit 10 ml 1-molarer wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung. Nach dem Abtrennen der Dichlormethanlösung wird die wäßrige Phase mit 10 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten Dichlormethanlösungen werden eingedampft, der Rückstand wird mit 30 ml Acetonitril-Ether-Gemisch (1:1) versetzt und nach Zugabe einer Spatelspitze Aktivkohle 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die filtrierte Lösung dampft man im Vakuum ein und versetzt mit 5 ml Aceton-Ether-Gemisch (1:1). Die nach 3 Tagen Stehen bei -18°C erhaltenen Kristalle werden abgesaugt (Edukt **18F**, 0.11 g, 24% der Einwaage, Schmp. 105°C , Lit. [24] 106— 107°C , stimmt in den $^1\text{H-NMR}$ -Werten mit den Literaturdaten [24] überein). Vom Filtrat wird das Lösungsmittel entfernt; aus dem Rückstand erhält man aus 5 ml Acetonitril-Methanol-Gemisch (10:1) nach 2 Tagen bei -18°C 0.19 g **17Fb**. Ausb. 26%, Schmp. 210°C (Zers.); im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit dem aus **4Fb** und **3F** erhaltenen Produkt. Im Rückstand läßt sich $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch kein **12Fb** nachweisen.

Reaktion von **12Fb** mit Morpholin

0.6 g (2 mmol) **12Fb** werden mit 1.74 g (20 mmol) Morpholin in 40 ml 1-Propanol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung mit gesättigter wäßriger Kaliumdihydrogenphosphatlösung und Umkristallisieren aus Aceton-Ether-Gemisch (1:1) erhält man 0.53 g (88%) **12Fb** zurück. Schmp. 231°C (Zers.).

Herstellung der Bis-(3-hydroxy-1-oxo-2-cycloalkenyl)-Substitutionsprodukte **12Ca**, **12Cb** und **12Fb** aus **19**

2 mmol N,O-Acetal **19** [18] (**19a**: 0.45 g, **19b**: 0.48 g) werden mit 6 mmol CH_3COOH (**3C**: 0.84 g, **3F** [19]: 0.59 g) in 30 ml Methanol (**3C**) bzw. 1-Propanol (**3F**) 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 10 ml wäßriger 1-molarer Natriumhydrogensulfat-Lösung ausgeschüttelt. Im Falle von **12Fb** wird Dichlormethan durch Ether ersetzt, anschließend rührt man 3 h bei 20°C nach Zusatz von einer Spatelspitze Aktivkohle. Die erhaltenen Rohprodukte werden aus 3 ml Methanol (**12Fb**) bzw. Aceton-Wasser (2:1) (**12Ca** und **12Cb**) umkristallisiert. Sie stimmen in den $^1\text{H-NMR}$ -Daten mit den aus den Morpholino-N,O-acetalen **1** erhaltenen Produkten überein.

12 Ca: Ausb. 0.14 g (24%), Schmp. 200 °C.

12 Cb: Ausb. 0.36 g (47%), Schmp. 218 °C.

12 Fb: Ausb. 0.30 g (50%), Schmp. 231 °C (Zers.).

Im Falle der Umsetzung zu **12 Ca** wird das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 5 ml 5% wäßriger Kaliumhydroxidlösung extrahiert. Nach dem Abtrennen der organischen Phase, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man aus dem verbleibenden Rückstand nach Kugelrohrdestillation (190–210 °C, 0.007 Torr) ein gelbes Öl. Verreiben mit 2 ml Pentan ergibt 0.23 g (39%) **21 a** in Form gelber Kristalle vom Schmp. 150–152 °C (in den spektroskopischen Daten identisch mit dem durch Thermolyse erhaltenen **21 a**, s. nachstehend).

2-(Cyclohexyl-hexahydroazepino-methylen)-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion
(**21 a**)

0.99 g (3 mmol) **20 Ca** werden in 30 ml trockenem Dichlormethan unter Feuchtigkeitsausschluß 10 h bei 20 °C gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und verreibt den Rückstand mit 10 ml trockenem Pentan. Die gelben Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Ausb. 0.87 g (87%). Schmp. 150–152 °C.

IR (KBr): 1 610 (stark), 1 580 (mittel), 1 515 (breit, sehr stark) (C=O, C=C, C=N) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.04–3.88 (MM'-Teil eines MM'XX'-Systems, 4H), 2.87–2.69 (t, t, 1H), 2.29 (δ_{M}), 2.17 (δ_{N}) (AB-System, 4H, J_{AB} = 17 Hz), 2.05–1.16 (m, 18H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (331.5). Ber. C 76.09 H 10.03 N 4.22.

Gef. C 75.6 H 9.92 N 4.1.

Literatur

- [1] *Vilismaier E* (1987) Aminocyclopropanes. In: *Rappoport Z, Patai S* (eds) The chemistry of the cyclopropylgroup. Wiley, London, im Druck (The chemistry of functional groups)
- [2] *Vilismaier E* (1985) *Bull Soc Chim Belg* 94: 521
- [3] *Vilismaier E, Joerg K, Maas G* (1984) *Chem Ber* 117: 2947
- [4] *Weidner J, Nauert R, Vilismaier E* (1985) unveröffentliche Ergebnisse, Univ Kaiserslautern
- [5] *Vilismaier E, Joerg K, Nauert R* (1984) *Chem Ber* 117: 2928
- [6] *Vilismaier E, Joerg K* (1984) *Chem Ber* 117: 2910
- [7] *Vilismaier E, Klein CM, Adam R* (1984) *J Chem Soc Perkin Trans 2*: 23
- [8] *Horning EC, Horning MG* (1946) *J Org Chem* 11: 95; *Hutchinson DW, Tomlinson JA* (1969) *Tetrahedron* 25: 2531
- [9] *Vilismaier E, Tröger W* (1979) *Angew Chem* 91: 860; *Angew Chem Int Ed Engl* 18: 798; *Vilismaier E, Tröger W, Haag G* (1981) *Chem Ber* 114: 67
- [10] *Vilismaier E, Tröger W, Gewehr M* (1981) *Angew Chem* 93: 277; *Angew Chem Int Ed Engl* 20: 273
- [11] *Vilismaier E, Kristen G* (1982) *Chem Ber* 115: 1224
- [12] *Vilismaier E, Schwaben B, Joerg K* (1984) *Chem Ber* 117: 2900
- [13] *Vilismaier E, Kelkel S* (1983) unveröffentliche Ergebnisse, Univ Kaiserslautern

- [14] *Benzing M, Vilsmaier E* (1985) unveröffentlichte Ergebnisse, Univ Kaiserslautern
- [15] *Schuster P, Polansky OE* (1968) *Monatsh Chem* 99: 1234
- [16] *Kunz FJ, Margaretha P, Polansky OE* (1970) *Chimia* 24: 165
- [17] *Vilsmaier E, Tröger W* (1982) *Chem Ber* 115: 1644
- [18] *Weidner J, Vilsmaier E* (1987) *Monatsh Chem* 118: 1057
- [19] *Merényi F, Nilsson M* (1963) *Acta Chem Scand* 17: 1801; (1964) *ibid* 18: 1368
- [20] *Joerg K* (1984) Dissertation Univ Kaiserslautern
- [21] *Biltz H, Wittek H* (1921) *Ber Dtsch Chem Ges* 54: 1035
- [22] *Eistert B, Haupter F, Schank K* (1963) *Liebigs Ann Chem*, 665: 55
- [23] *Eistert B, Eifler W, Göth H* (1968) *Chem Ber* 101: 2162
- [24] *Cone EJ, Garner RH, Hayes AW* (1972) *J Org Chem* 37: 4436