

SIEGFRIED HÜNIG und WILHELM LENDLE¹⁾

Synthesen mit Enaminen, IV²⁾

Acylierung des 1-Morpholino-cyclopentens-(1)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 21. Dezember 1959)

In 1-Morpholino-cyclopenten-(1) (I) läßt sich mit Propionylchlorid eine 2-ständige Acylgruppe einführen. Saure Hydrolyse des Acyl-enamins II führt zu 2-Propionyl-cyclopentanon (III). Überschüssiges Propionylchlorid acyliert am Carbonylsauerstoff des Acyl-enamins, so daß nach neutraler Hydrolyse ein Enolester entsteht (VIa), dessen Konstitution diskutiert wird. Glutarsäure-dichlorid acyliert entsprechend zu einem cyclischen Enolester (VIIa).

In der I. Mitteil. dieser Reihe³⁾ berichteten wir über die Synthese von Enaminen aus sek. Aminen und Cyclohexanon und insbesondere über die Acylierung des so dargestellten 1-Morpholino-cyclohexens-(1) mit Carbonsäurechloriden.

Wir haben nun gefunden, daß sich diese Reaktionen mit etwa gleichem Erfolg auf Cyclopentanon übertragen lassen, allerdings nur nach Berücksichtigung der gesteigerten Reaktivität der Cyclopentanonderivate.

1. SYNTHESE VON 1-MORPHOLINO-CYCLOPENTEN-(1) (I)

Bei der azeotropen Destillation von Cyclopentanon und Morpholin in Benzol nach der Methode von M. E. HERR und F. W. HEYL⁴⁾ scheidet sich das Reaktionswasser im Vergleich zum Cyclohexanon mit etwa doppelter Geschwindigkeit ab. Die Verwendung eines sauren Katalysators ist hier zu vermeiden, da dieser zur Bildung von Kondensationsprodukten führt. Wie Tab. 1 zeigt, erhält man schon mit 50 Mol-% Morpholinüberschuß maximale Enaminausbeuten. Die Verwendung von 100 Mol-%⁵⁾ bzw. 185 Mol-%⁶⁾ überschüssigen Morpholins ist also unnötig.

Tab. 1. Ausbeuten an 1-Morpholino-cyclopenten-(1) (I). Treibmittel: 400 ccm Benzol

Cyclopentanon (Mol)	Morpholin (Mol)	Erhitzungsdauer (Stdn.)	Ausb. an I (% d. Th.)
1.0	2.0	5	86
1.0	1.5	5 ^{1/2}	88
1.0	1.2	6 ^{1/2}	79

1) Teil der Dissertat. Univ. Marburg 1959.

2) III. Mitteil.: S. HÜNIG und E. LÜCKE, Chem. Ber. 92, 652 [1959].

3) I. Mitteil.: S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. 90, 2833 [1957].

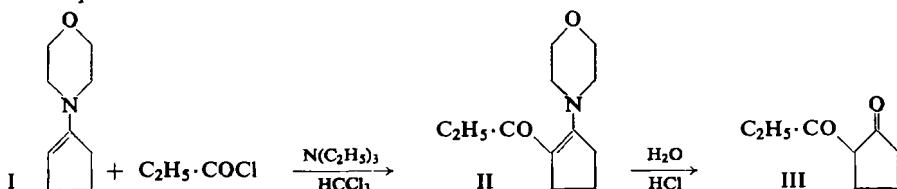
4) J. Amer. chem. Soc. 74, 3627 [1952]; 75, 1918 [1953].

5) E. D. BERGMANN und R. IKAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 1485 [1956].

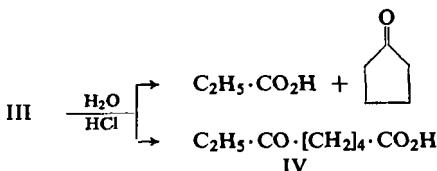
6) L. BIRKOFER und C. D. BARNIKEL, Chem. Ber. 91, 1996 [1958].

2. MONO-ACYLIERUNG VON 1-MORPHOLINO-CYCLOPENTEN-1 (I)

Entsprechend dem Schema



haben wir I mit Propionsäurechlorid in Chloroform unter Zusatz von Triäthylamin umgesetzt und das entstehende Enamin II direkt zum 2-Propionyl-cyclopentanon (III) hydrolysiert. Die beim Cyclohexanonderivat als optimal erkannten Bedingungen³⁾ (über 80% 2-Propionyl-cyclohexanon) liefern hier nur 31% III. Erst durch systematische Variation der Reaktionsbedingungen⁷⁾ ließ sich die Ausbeute an III auf 68% steigern. Entscheidend ist dafür die Herabsetzung der Acylierungstemperatur auf 0° und besonders die Hydrolyse des Acyl-enamins II mit stärker verdünnter Säure. 2-Propionyl-cyclopentanon erleidet nämlich im Gegensatz zum Cyclohexanonderivat in saurer Lösung eine überraschend leichte Säurespaltung. So wird III in einer Chloroformlösung bei 5 stdg. Rückflußkochen mit ca. 25-proz. Salzsäure (Verseifungsbedingungen für II entsprechende Sechsringderivate) bereits zu 32% gespalten,

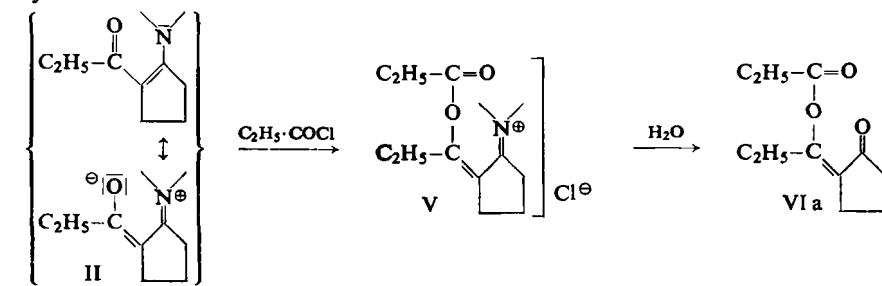


wobei Entacylierung und Ringöffnung im Verhältnis 1:2.4 stehen.

Zur Gewinnung des Acyl-enamins II ist die Methode von G. STORK⁸⁾ vorzuziehen. Man acyliert unter Verwendung eines zweiten Mol. Enamin I als Protonenfänger. Nach Abtrennung des praktisch unlöslichen I-Hydrochlorids lassen sich bei 105 bis 108°/0.02 Torr 68% II als gelbliches Öl herausdestillieren, welches beim Kühlen erstarrt.

3. DIACYLIERUNG DES 1-MORPHOLINO-CYCLOPENTENS-(1) (I)

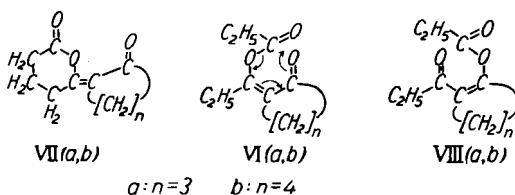
Noch leichter als das Sechsring-Acyl-enamin wird II am Sauerstoff zu V weiteracyliert.



⁷⁾ Vgl. die zahlreichen Versuche in I. c.¹⁾.

⁸⁾ G. STORK, Privatmitteilung.

Die Konstitution der nicht isolierten Verbindung V folgt aus ihrer leichten Hydrolysierbarkeit zum Enolester VIa, der in reinem Zustand nicht auf Eisen(III)-chlorid anspricht. Die aus dem Enamin I mit 2 Moll. Propionylchlorid in 58-proz. Ausbeute darstellbare Substanz zeigt das gleiche chemische Verhalten wie das Cyclohexanon-derivat³⁾, z. B. die leichte Hydrolysierbarkeit einer Acylgruppe. Wie am Sechsringssystem gezeigt, bilden auch die Dichloride der Carbonsäuren mit 4–6 C-Atomen derartige, nunmehr cyclische, Enolester. Mit dem viel reaktiveren Enamin I tritt hauptsächlich Verharzung ein, jedoch läßt sich mit Glutarsäure-dichlorid in 23% Ausbeute das cyclische Enollacton VIIa isolieren, das bei der Spaltung mit verd. Natronlauge die erwartete δ -Oxo-sebacinsäure liefert.



Da VIa aus der polaren Grenzstruktur von II aufgebaut wird, ist die angegebene *cis*-Stellung von Enol- und Carbonylsauerstoffatom sehr wahrscheinlich, denn in dieser polaren Grenzstruktur von II dürfte infolge Coulombscher Anziehung die *cis*-Stellung der beiden Heteroatome die energieärmere sein.

Alle hier und früher²⁾ beschriebenen offenen und cyclischen Enolester besitzen im UV eine gleichartige schmale Bande, deren Lage allerdings bis zu 26 μ variiert. Damit erhebt sich erneut die bereits in I.c.²⁾ angeschnittene Frage, ob den Enolestern tatsächlich die postulierte Konstitution VI zukommt oder ob — abrollend über einen cyclischen Übergangszustand — bereits bei der Aufarbeitung eine Umacylierung zu VIII stattgefunden hat. Gerade hier sind Unterschiede zwischen Fünf- und Sechsring zu erwarten, da VI über 2 exocyclische, VIII dagegen über eine endocyclische Doppelbindung verfügt. Leider lassen sich die spektralen Unterschiede nicht zu einer zuverlässigen Konstitutionsermittlung nutzen, da andere 2-substituierte Cyclohexanon- bzw. Cyclopentanonderivate teils übereinstimmende, teils abweichende Lage der Absorptionsbanden zeigen⁹⁾. Die um 9 μ längerwellige Absorption des offenkettigen Fünfring-Enolesters (243 μ) gegenüber dem Sechsringderivat (234 μ) und die gleiche Bandenlage der cyclischen Enolester VIIa und VIIb (258 μ) unterstützen die Annahme, daß der offenkettige Sechsring-Enolester sich umgelagert hat. Die zutreffenden Formelbilder sind also wahrscheinlich VIa und VIIIb. Diese Zuordnung berücksichtigt die bevorzugte exocyclische Doppelbindung am Fünfring und die endocyclische am Sechsring¹⁰⁾.

Unser besonderer Dank gilt der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für ein Stipendium (W. L.), dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für allgemeine Unterstützung dieser Arbeit und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG., Ludwigshafen, für die Überlassung von Chemikalien.

⁹⁾ Vgl. I. c.³⁾; H. S. FRENCH und L. WILEY, J. Amer. chem. Soc. 71, 3702 [1949]; BUU-HOI und P. CAGNIANT, Bull. Soc. chim. France [5] 10, 255 [1943].

¹⁰⁾ H. C. BROWN, J. H. BREWSTER und H. SHECHTER, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 [1954].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmpp. sind nach KOFLER bestimmt und korrig. Spektren, wenn nicht anders vermerkt, in n-Hexan gemessen.

1-Morpholino-cyclopenten-(1) (I): In einem mit Wasserabscheider und Rückflußkühler versehenen 500-ccm-Rundkolben werden 42 g (0.5 Mol) *Cyclopentanon* und 65.4 g (0.75 Mol) *Morpholin* in 200 ccm Benzol zum Sieden erhitzt. Die sofort einsetzende Wasserabscheidung ist nach 4–5 Stdn. beendet. Nach insgesamt 5 1/2 Stdn. wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Sdp.₁₃ 105–109° (Lit.⁵⁾: Sdp._{7,5} 97°). Ausb. 67.3 g (88% d. Th.).

C ₉ H ₁₅ NO (153.2)	Basen-Äquiv.-Gew. 153
Analyse (vgl. I. c. ³⁾)	Carbonyl-Äquiv.-Gew. 154

2-Propionyl-cyclopentanon-(1) (III): In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgerüsteten 1-*I*-Dreihalskolben lässt man im Lauf von 1 1/2 Stdn. zu 23 g (0.15 Mol) *I* und 16.2 g (0.16 Mol) Triäthylamin in 190 ccm Chloroform unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0° 14.4 g (0.155 Mol) *Propionylchlorid*, gelöst in 55 ccm Chloroform, tropfen. Man hält über Nacht bei Raumtemperatur, röhrt 5 Stdn. kräftig mit 20 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser und kocht dabei unter Rückfluß. Die abgetrennte Chloroformphase wird 5–7 mal mit je 100 ccm Wasser ausgeschüttelt, bis das Waschwasser *pH* 5–6 erreicht hat. Die wäsr. Auszüge werden auf *pH* ~6 abgestumpft und 4 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der vereinigten Chloroformlösungen wird i. Vak. destilliert. Der bei Sdp.₁₀ 86–100° übergehende Anteil wird an einer kurzen Vigreux-Kolonne redestilliert. Sdp.₁₇ 96–99° (Lit.¹¹⁾: Sdp.₁₃ 90°). λ_{\max} 284 m μ (ϵ_{\max} 6450). Ausb. 14.24 g (68% d. Th.).

Spaltung des 2-Propionyl-cyclopentanons-(1) mit Salzsäure: Die Reaktionsbedingungen entsprechen den zur Darstellung von 2-Propionyl-cyclohexanon benutzten³⁾.

10.5 g (0.75 Mol) 2-Propionyl-cyclopentanon werden in 95 ccm Chloroform mit 25 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Wasser wie vorstehend behandelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand liefert bei 12 Torr die Fraktionen: 1. 50–60–91° 0.56 g *Cyclopentanon* (~9% d. Th.), 2. 92–95–160° 6.38 g ungespaltenes Diketon (~61% d. Th.), 3. 160–167–169° 2.45 g ϵ -Keto-caprylsäure (~23% d. Th.). Die rohe Säure zeigt, aus Äther umkristallisiert, Schmp. 52–53° (Lit.¹²⁾: 52°).

Durch 2stdg. Erhitzen von rohem *II* oder 2-Propionyl-cyclopentanon mit konz. Salzsäure lässt sich ϵ -Keto-caprylsäure zu etwa 80% d. Th. gewinnen.

Propionsäureester des 2-Propionyl-cyclopentanons-(1)-enols (VIa): Entsprechend der für die Darstellung von *III* benutzten Anordnung werden 15.3 g (0.1 Mol) *I* und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 125 ccm Chloroform bei 0° während 1 1/2 Stdn. mit 18.5 g (0.2 Mol) *Propionylchlorid* in 60 ccm Chloroform versetzt. Nach einer weiteren Stunde bei 0° wird bei Raumtemperatur 5–6 Stdn. mit 150 ccm Wasser kräftig gerührt und auftretende Säure durch NaHCO₃ auf *pH* 5–6 abgepuffert. Die mit Wasser gewaschene Chloroformsschicht wird eingedampft. Aus dem Rückstand gehen mit Sdp.₁₂ 135–139° 10.4 g (58% d. Th.) *VIa* über. Das Produkt enthält noch etwas Diketon (schwache Eisenchloridreaktion). Um dieses zu entfernen, schüttelt man den in 50 ccm Äther gelösten Enolester 10 Min. mit 5-proz. Kupferacetatlösung. Die Flocken des Cu-Chelates werden abgesaugt und die Ätherlösung nach Trocknen über Na₂SO₄ eingedampft. Sdp.₁₄ 136–138°. *n*_D²⁰ 1.4819. Keine Reaktion mit FeCl₃. λ_{\max} 243 m μ (ϵ_{\max} 9950).

C₁₁H₁₆O₃ (196.2) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.45 H 8.11

¹¹⁾ E. E. BLAISE und A. KOEHLER, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 148, 490 [1909].

¹²⁾ E. E. BLAISE und A. KOEHLER, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 148, 1403 [1909].

Acylierung von 1-Morpholino-cyclopenten-(1) mit Glutarsäure-dichlorid: Wie vorstehend beschrieben, läßt man der Lösung von 15.3 g (0.1 Mol) I und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 100 ccm Chloroform während $3\frac{1}{2}$ Stdn. 16.9 g (0.1 Mol) *Glutarsäure-dichlorid* in 50 ccm Chloroform zutropfen und hydrolysiert mit 100 ccm Wasser. Destillation des Rückstandes der Chloroformlösung liefert folgende Fraktionen: 1. Sdp._{0.1} 133–143°: 4.2 g (23% d. Th.) Enollacton (λ_{\max} 258 m μ , in Chlf.). 2. Sdp._{0.4} 143–160°: 2 g. 3. Sdp._{0.5} 195–210°: 2.2 g. 4. 5–6 g Rückstand.

Frakt. 2 zeigt das Spektrum eines 2-Acyl-cyclopentanons (λ_{\max} 292 m μ , in Chlf.) und ist wahrscheinlich 2-[ω -Carboxy-butyryl]-cyclopentanon-(1).

Spaltung der Frakt. I: 3.98 g (22 mMol) werden in 30 ccm Wasser mit 2.6 g (46 mMol) KOH $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die mit HCl angesäuerte Lösung scheidet im Kühlschrank Kristalle ab, die aus Äthylchlorid umkristallisiert werden: 2.64 g δ -Oxo-sebacinsäure (56% d. Th.) vom Schmp. 115.5–116.5° (Lit.¹³⁾: 115–116°.

¹³⁾ J. PLEŠEK, Chem. Listy 49, 1840 [1955]; C. A. 50, 9294 [1956].

SIEGFRIED HÜNIG und WILHELM LENDLE¹⁾

Synthesen mit Enaminen, V²⁾

Kettenverlängerung von Mono- und Dicarbonsäuren um 5 bzw. 10 C-Atome

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 21. Dezember 1959)

Die über die acylierten 1-Morpholino-cyclopentene-(1) erhältlichen 2-Acyl-cyclopentanone lassen sich durch Alkali zu δ -Acyl-valeriansäuren aufspalten, die glatt durch Hydrazinhydrat reduziert werden. Auf diesem Wege werden Carbonsäurechloride mit 50–60% d. Th. um 5 C-Atome, Dicarbonsäure-ester-chloride mit etwa 40% d. Th. um 5 C-Atome und Dicarbonsäure-dichloride mit mindestens 8 C-Atomen mit etwa 40% d. Th. um 10 C-Atome verlängert.

In der voranstehenden Abhandlung²⁾ haben wir gezeigt, daß sich das aus Cyclopentanon und Morpholin erhältliche Enamin I zu II acylieren läßt, aus dem durch Hydrolyse die 2-Acyl-cyclopentanone III in guter Ausbeute zugänglich sind. Diese Reaktionsfolge läßt sich nun genau wie beim Cyclohexanon^{3,4)} zu einer Kettenverlängerung von Mono- und Dicarbonsäuren ausbauen. Der entscheidende Schritt ist hierbei die Säurespaltung der 2-Acyl-cyclopentanone III, die gemäß dem Schema

¹⁾ Teil der Dissertat. Univ. Marburg 1959.

²⁾ IV. Mitteil.: S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. 93, 909 [1960], vorstehend.

³⁾ S. HÜNIG, E. LÜCKE und E. BENZING, Chem. Ber. 91, 129 [1958].

⁴⁾ S. HÜNIG und E. LÜCKE, Chem. Ber. 92, 652 [1959].