

Δ^{1,8}-1,8-Diaza-2,9-dimethoxy-cyclotetradecadien-diperbromid (IX): 2.54 g *Δ^{1,8}-1,8-Diaza-2,9-dimethoxy-cyclotetradecadien*¹¹⁾ (0.01 Mol) werden in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 4 g (1.28 ccm) *Brom* (0.025 Mol) versetzt. Nach 1 Stde. dampft man i. Vak. ab; das zurückbleibende, harzige Produkt läßt sich bisher nicht weiter reinigen. Ausb. 5.63 g (98% d. Th.).

C₁₄H₂₆Br₄N₂O₂ (574.0) Ber. Br 55.69 N 4.88 Gef. Br 55.23 N 5.02

SIEGFRIED HÜNIG^{*)}, ERHARD BENZING¹⁾ und KLAUS HÜBNER²⁾

Synthesen mit Enaminen, VI³⁾

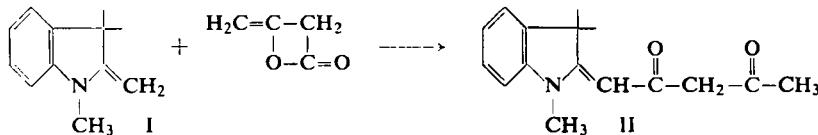
Reaktionen mit Diketen zu γ -Pyronen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 2. September 1960)

1-Morpholino-cyclohexen-(1) und -cyclopenten-(1) reagieren mit Diketen zu 2-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-chromon (IV) bzw. 2-Methyl-5.6-trimethylen-pyron-(4) (X), deren Konstitution bewiesen wird.

Von den zahlreichen elektrophilen Substitutionen, die das klassische Enamin, die sog. Fischer-Base I, eingeht, haben sich insbesondere die Acylierung mit Säurechloriden⁴⁾ glatt auf Enamine übertragen lassen, die sich vom Cyclohexanon^{5,6)} und Cyclopentanon^{1,7)} ableiten. Es stand daher zu erwarten, daß die glatte Acylierung



von I durch Diketon zu dem Diketon II sich ebenfalls auf die genannten einfachen Enamine anwenden ließ. Dies ist tatsächlich der Fall, doch besitzen die isolierbaren Reaktionsprodukte nicht die zu II analoge Struktur, sondern stellen neuartige γ -Pyron-Derivate dar.

^{*)} Neue Adresse: Institut für Organische Chemie der Universität, München 2, Karlstr. 23.

¹⁾ Aus der Dissertation. E. BENZING, Univ. Marburg 1956.

²⁾ Aus der Dissertation. K. HÜBNER, Univ. Marburg 1960.

³⁾ V. Mitteil.: S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. 93, 913 [1960].

⁴⁾ Zusammenfassung: M. COENEN, Angew. Chem. 61, 11 [1949].

⁵⁾ G. STORCK, R. TERRELL und J. SZMUSZKOVICZ, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 [1954].

⁶⁾ S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. 90, 2833 [1957]; 91, 129 [1958];

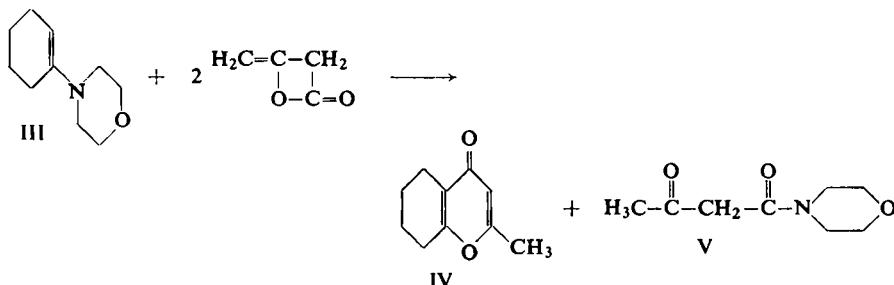
S. HÜNIG und E. LÜCKE, ebenda 92, 652 [1959].

⁷⁾ S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. 93, 903 [1960].

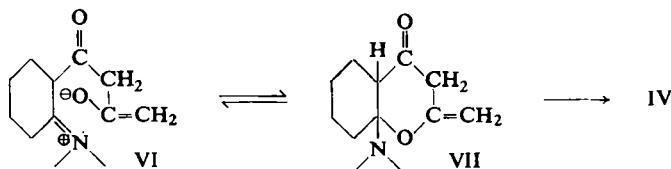
⁸⁾ A. FERRATINI, Gazz. chim. ital. 24, II, 194 [1894]; R. KUHN und A. WINTERSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1737 [1932].

2-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-chromon (IV)

1-Morpholino-cyclohexen-(1) (III) reagiert mit überschüssigem Diketen schwach exotherm zu einem Reaktionsgemisch, aus dem sich bis zu 64% 2-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-chromon (IV) neben Acetessigsäure-morpholid (V) isolieren lassen.

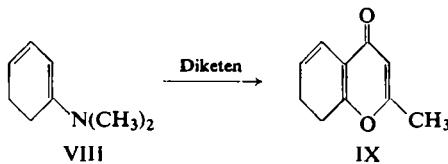


Zweifellos tritt zunächst normale Acylierung des Enamins ein, wobei das Primäraddukt VI — vermutlich in der durch Ringöffnung des Diketens entstehenden Enolat-form — den Ring zum Zwischenstoff VII schließt, der sich nun unter Morpholin-abspaltung und Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung zu IV stabilisiert.



Es bleibt dahingestellt, ob die Abspaltung des Morpholins im Sinne der basenkatalysierten Spaltung der Mannich-Verbindungen zu α,β -ungesättigten Ketonen erfolgt⁹⁾, so daß dem überschüssigen Diketen nur die Rolle eines Abfängers zukommt, oder ob Diketen VII den Aminrest durch Acylierung aktiv entzieht.

Ganz analog zu dieser Synthese, über die schon kurz berichtet wurde¹⁰⁾, hat unabhängig von uns B. B. MILLWARD¹¹⁾ aus 2,3-Dihydro-dimethylanilin (VIII) mit Diketen das Dihydro-chromon IX erhalten.



Bei der präparativen Darstellung von IV entstehen stets etwa 20% Harz, das durch die basenkatalysierte Polymerisation des Diketens entstanden sein dürfte¹²⁾. Als Startglied kommt dabei nicht nur Diketen selbst, sondern auch das *O*-acylierbare Primäraddukt VI in Frage.

⁹⁾ Vgl. z. B. F. F. BLICKE in *Org. Reactions* Vol. I, S. 318, Verlag John Wiley & Sons, New York 1942.

¹⁰⁾ S. HÜNING, *Angew. Chem.* **71**, 312 [1959].

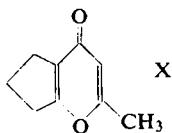
¹¹⁾ B. B. MILLWARD, *J. chem. Soc. [London]* **1960**, 26.

¹²⁾ A. B. BOESE, *Ind. Engng. Chem.* **32**, 16 [1940].

Lösungsmittel beeinflussen die Harzbildung praktisch nicht, obwohl diese die Polymerisation des Diketens hemmen sollen¹²⁾. Diese unerwünschte Nebenreaktion tritt ganz in den Vordergrund, wenn man als Enamin das stärker basische 1-Pyrrolidino-cyclohexen-(1) einsetzt. Es lassen sich hier nur maximal 15% IV gewinnen.

2-Methyl-5,6-trimethylen-pyron-(4) (X)

Die besprochene Reaktion führt, auf 1-Morpholino-cyclopenten-(1) übertragen, zu 2-Methyl-5,6-trimethylen-pyron-(4) (X).



Allerdings ließen sich hier die Ausbeuten trotz der größeren Nucleophilie des Enamins⁷⁾ im Vergleich zu III nicht über 18% d. Th. steigern.

Offenbar ist hier der Ringschluß zum Pyron (vgl. VI—VII) gegenüber der Acylierung verlangsamt, so daß das zu VI analoge Primäraddukt weitgehend bei der Polymerisation des Diketens verbraucht wird. Dementsprechend bilden sich stets etwa 35% harziger Rückstand.

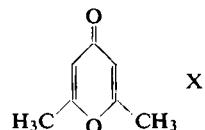
Die verminderte Ringschlußgeschwindigkeit wird bei der Annahme eines Zwischenstoffes vom Typ VI verständlich, da die analoge Addition nucleophiler Reagenzien an Cyclopentanon gegenüber Cyclohexanon um den Faktor 10—20 verlangsamt ist¹³⁾.

Den zahlreichen Versuchen, die obigen Reaktionen auf Enamine auszudehnen, die sich von Aldehyden ableiten, war kein Erfolg beschieden. Sowohl mit 1-Propenyl- und 1-Butenyl-morpholin als auch mit 1,1-Bis-morpholino-äthan (als Enaminvorstufe) tritt vorwiegend Verharzung ein, und es läßt sich nur Acetessigsäure-morpholid isolieren. Das Ergebnis ändert sich auch nicht, wenn man die stark basischen Enamine, welche naturgemäß die Diketen-Polymerisation stark fördern, durch *N*-Vinyl-pyrrolidon, -imidazol oder -carbazol ersetzt und die verminderte Enaminreaktivität durch verschärfte Bedingungen kompensiert.

Konstitutionsermittlung der Pyrone IV und X

Die spektralen Eigenschaften von IV und X stimmen völlig mit denen des 2,6-Dimethyl-pyrons-(4) überein, wie die Tab. erkennen läßt.

Spektrale Eigenschaften von
2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chromon (IV)
2-Methyl-5,6-trimethylen-pyron-(4) (X) und
2,6-Dimethyl-pyron-(4) (XI)



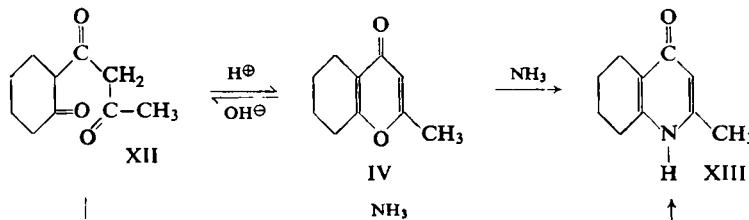
Verb.	UV-Spektrum in Methanol		IR-Spektrum in Kaliumbromid				
	λ_{\max} [m μ]	ϵ	Charakteristische Banden [μ]				
IV	252	13 600	3.29	3.44	6.00	6.20	7.00
X	252	12 600	3.28	3.42	5.99	6.18	7.04
XI	247	13 200	3.28	—	5.99	6.22	—

¹³⁾ Vgl. die Zusammenstellung bei H. C. BROWN, J. H. BREWSTER und H. SHECHTER, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 [1954].

Die UV-Maxima von IV und X liegen bemerkenswerterweise an derselben Stelle. Die langwellige Verschiebung von $5\text{ m}\mu$ gegenüber XI lässt sich aus dem zusätzlichen Alkylsubstituenten in 5-Stellung verstehen. Im übrigen stimmt die Bandenform der drei Pyrone ganz überein.

Im IR-Spektrum treten bei IV, X und XI die erwarteten Banden für $-\text{CH}_3$ ($3.28\text{ }\mu$, $3049/\text{cm}$), $\text{C}=\text{O}$ konjugiert ($6.00\text{ }\mu$, $1667/\text{cm}$) sowie $>\text{C}=\text{C}<$ konjugiert ($6.20\text{ }\mu$, $1613/\text{cm}$) auf. Im Dimethyl-pyron XI fehlen naturgemäß die Banden bei $3.4\text{ }\mu$ ($1613/\text{cm}$) und $7.0\text{ }\mu$ ($1429/\text{cm}$), welche der Valenz- bzw. Deformationsschwingung der CH_2 -Gruppen des Tri- bzw. Tetramethylenringes zuzuordnen sind.

IV wurde auch hinsichtlich seiner chemischen Eigenschaften geprüft. Es zeigt die vom 2,6-Dimethyl-pyron bekannten Reaktionen. Mit Barytlauge¹⁴⁾ wird der Pyronring zum Triketon XII aufgespalten, das mit Salzsäure den Pyronring¹⁴⁾ zurückbildet, während beim Eindampfen mit Ammoniak¹⁵⁾ der Ring zum bisher unbekannten 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolon-(4) (XIII) geschlossen wird. XIII lässt sich auch direkt¹⁶⁾ mit Ammoniak aus IV gewinnen. XIII zeigt außerdem die erwartete Enol-



reaktion mit Eisen(III)-chlorid und gibt die Jodoformreaktion auf Methylketone. Schließlich färben sich IV und X mit Kalilauge rot, eine für 2-Methyl-pyron-(4) charakteristische Farbreaktion¹⁷⁾.

Unser besonderer Dank gilt dem FONDS ZUR FÖRDERUNG DER CHEMIE sowie der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen a. Rhein.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt und korrigiert.

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chromon (IV): In einem mit Thermometer, Rührer und Tropftrichter versehenen 250-ccm-Dreihalskolben werden zu 33.5 g (0.2 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)* in ca. 45 Min. tropfenweise und unter Rühren 36 g (0.43 Mol) Diketen gegeben. (Bei kleineren Ansätzen können die Reaktionskomponenten direkt zusammengegeben werden.) Der Kolbeninhalt erwärmt sich und wird allmählich rot. Durch leichte Kühlung wird die Temperatur zwischen 55 und 60° gehalten. Es ist unbedingt darauf zu achten, daß die obere Temperaturgrenze eingehalten wird, da die Umsetzung oberhalb von 75° explosionsartig einsetzen kann. Wenn alles Diketen zugesetzt ist und die Temperatur ohne weitere Außenkühlung absinkt, erwärmt man noch 2 Std. auf 70° . Nach 24stdg. Auf-

¹⁴⁾ F. FEIST, Liebigs Ann. Chem. **257**, 276 [1890].

¹⁵⁾ J. N. COLLIE und N. T. WILSMORE, J. chem. Soc. [London] **69**, 293 [1896].

¹⁶⁾ H. SCRAUP und J. PRIGLINGER, Mh. Chem. **31**, 367 [1910].

¹⁷⁾ A. SCHÖNBERG und A. SINA, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1611 [1950].

bewahren bei Raumtemperatur ist ein zäher Kristallbrei entstanden, der an der Ölpumpe destilliert wird. Sdp.₂ 115–125° (49 g eines Gemisches von IV und Acetessigsäure-morpholid (V). Als Rückstand bleiben ca. 15 g dunkelbraunes Harz.

Häufig kristallisiert das Gemisch in der Vorlage vollständig aus. Zur Trennung wird es in 100 ccm Trichloräthylen gelöst und dreimal mit je 100 ccm 2n NaOH, die mit Kochsalz gesättigt ist, ausgeschüttelt. V wird quantitativ von der Lauge aufgenommen, während IV im organischen Lösungsmittel zurückbleibt. Die Vollständigkeit der Trennung kann mit Eisenchlorid geprüft werden. Die Waschlauge ist zum Schluß nahezu farblos. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein gelbes, kristallines Rohprodukt, das unter Zusatz von A-Kohle 2 mal aus Cyclohexan umkristallisiert wird. Ausb. 21 g (64% d. Th.) grobe, farblose Kristalle vom Schmp. 97–98°.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.2) Ber. C 73.14 H 7.37 Gef. C 72.88 H 7.30

2-Methyl-5,6-trimethylen-pyron-(4) (X): Zu 30.6 g (0.2 Mol) *I-Morpholino-cyclopenten-(1)* läßt man innerhalb von 30–45 Min. unter Rühren 36 g (0.43 Mol) *Diketen* zutropfen, wobei die Temperatur zwischen 40 und 50° gehalten wird. Man erwärmt anschließend noch 2 Stdn. auf 70° und läßt dann das Reaktionsgemisch 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Der entstandene rote Kristallbrei liefert, i. Hochvak. destilliert, 33 g Hauptfraktion, Sdp._{0.05} 90–105° (Badtemp. 130–150°), und 27 g Harz als Rückstand.

Die Hauptfraktion, ein Gemisch des *Pyrons X* mit *Acetessigsäure-morpholid*, kristallisiert in der Vorlage aus. Zur Trennung wird in 75 ccm Trichloräthylen gelöst und 3 mal mit je 75 ccm 2n NaOH/NaCl (gesätt.) ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Trichloräthylen i. Vak. erhält man ein gelbes krist. Rohprodukt, das aus Cyclohexan unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert oder i. Vak. sublimiert werden kann. Ausb. nach Sublimation i. Vak. 5.5 g (18% d. Th.) grobe, farblose Kristalle. Schmp. 120–121°.

$C_9H_{10}O_2$ (150.2) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.00 H 6.61

2-Acetoacetyl-cyclohexanon (XII): 5 g (30.4 mMol) IV werden mit 60 ccm Barytlauge, die in 100 ccm Wasser 20 g $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ enthält, kurz zum Sieden erhitzt. Nach einigen Minuten fällt ein voluminöser gelbgrüner Niederschlag aus, der den ganzen Kolbeninhalt einnimmt. Dieses Bariumsalz wird noch heiß abgesaugt, mehrmals mit heißem Wasser gewaschen und anschließend mit 100 ccm 2n HCl verrührt. Es geht hierbei nicht in Lösung, sondern wandelt sich in die weißen Nadeln von XII um. Schmp. 114–116.5°, Ausb. 2.7 g (49% d. Th.).

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.92 H 7.74 Gef. C 66.26 H 7.79

1.82 g (0.01 Mol) XII werden mit 5 ccm verd. Salzsäure auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand besteht aus IV. Schmp. und Misch-Schmp. mit IV 97–98° (aus Cyclohexan). Ausb. 0.90 g (55% d. Th.).

2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolon-(4) (XIII)

a) 5 g (30.4 mMol) IV werden mit 20 ccm konz. Ammoniak in einer Druckbirne 10 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird anschließend auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Es bleiben 5 g eines braunen Produktes, das zweimal aus Dimethylformamid mit A-Kohle umkristallisiert wird. Ausb. 3.5 g (71% d. Th.) grobe, farblose Kristalle vom Schmp. 240–242°, die sich in der Nähe des Schmelzpunktes in feine Nadeln umwandeln.

b) 1.82 g (0.01 Mol) XII werden mit 25 ccm konz. Ammoniak auf dem Wasserbad eingedampft. Der trockene Rückstand wird aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 1.33 g (82% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. mit dem Produkt aus a): 239–241°.

$C_{10}H_{13}NO$ (163.3) Ber. C 73.57 H 8.03 Gef. C 73.16 H 8.01 Äquiv.-Gew. 164*)

*) Titration mit $n/10 HClO_4$ in Eisessig