

- 34 A. J. Birch, J. E. T. Corrie und G. S. R. Subba Rao, *Aust. J. Chem.* **23**, 1811 (1970).
 35 A. F. Thomas, W. Thommen, B. Willhalm, E. W. Hagamann und E. Wenkert, *Helv. Chim. Acta* **57**, 2055 (1974).
 36 M. Furter, *Helv. Chim. Acta* **21**, 1666 (1938).
 37 W. Walisch, *Chem. Ber.* **94**, 2314 (1961).

[Ph 15]

 Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 445–452 (1979)

Aromatisierung einiger Cyclohexenylverbindungen mit Thionylchlorid

 Joachim Knabe*, Wolfgang Schmitt¹⁾ und Wolfgang Simon²⁾

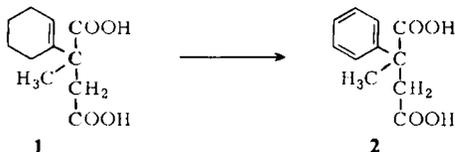
Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
 6600 Saarbrücken.
 Eingegangen am 19. Juni 1978

2-Cyclohexen(1)-yl-2-methylbernsteinsäure (**1**) wird bei Behandlung mit Thionylchlorid/Zinkchlorid teilweise zu **2** aromatisiert. Diese Reaktion läßt sich auf Hexobarbital (**3b**) übertragen, das in hoher Ausbeute in Methyleudan (**4b**) verwandelt wird. Auch einige andere Cyclohexenylverbindungen lassen sich auf diese Weise aromatisieren. Voraussetzung für den glatten Verlauf der Aromatisierungsreaktion ist das Vorliegen eines sterisch aufwendigen Substituenten an der Doppelbindung. Ein Mechanismus für die Aromatisierungsreaktion wird vorgeschlagen.

Aromatization of Some Cyclohexenyl Compounds by Thionyl Chloride

On treatment with thionyl chloride/zinc chloride 2-(1-cyclohexenyl)-2-methylsuccinic acid (**1**) is partially aromatized to yield **2**. This reaction can be applied to hexobarbital (**3b**), which is converted to methyleudan (**4b**) in high yield. Other cyclohexenyl compounds can be aromatized in this way, too. For the aromatization reaction to occur, a space consuming substituent at the double bond is necessary. A reaction mechanism is proposed.

Bei der Darstellung des Säurechlorids der 2-Cyclohexen(1)-yl-2-methylbernsteinsäure (**1**) mit Thionylchlorid/Zinkchlorid nach *Ruggli* und *Mäder*³⁾ wurde gefunden²⁾, daß als Reaktionsprodukt unter anderem 2-Methyl-2-phenylbernsteinsäure (**2**) entstanden war.

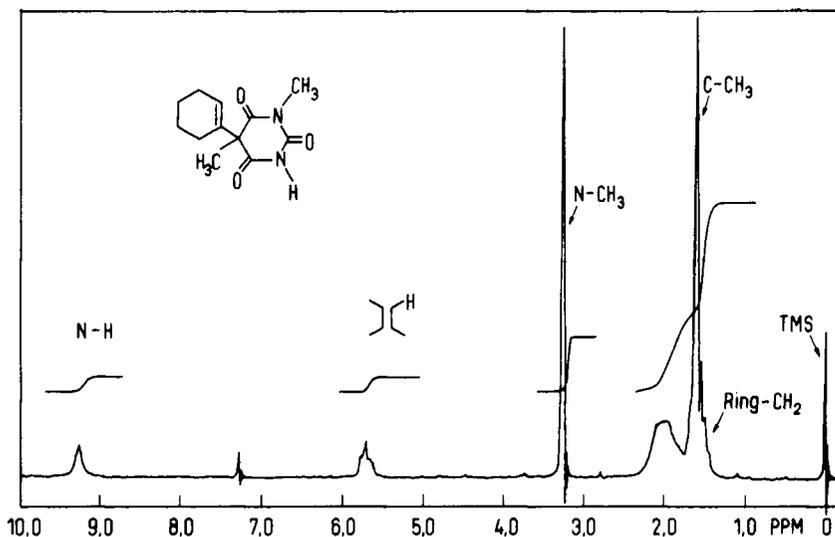


mit einem hohen Anteil an Zersetzungsprodukten. Dies zeigt, daß die Lage der Doppelbindung für den glatten Ablauf der Aromatisierungsreaktion von entscheidender Bedeutung ist. Der Versuch, Cyclohexen mit Thionylchlorid/Zinkchlorid in Benzol zu überführen, schlug fehl. Diese Experimente zeigen, daß zur Aromatisierung von Cyclohexenylverbindungen mit Thionylchlorid/Zinkchlorid ein sterisch anspruchsvoller Substituent an der Doppelbindung vorhanden sein muß.

Untersuchungen zum Mechanismus

Obwohl die Anwesenheit eines Katalysators wie Zinkchlorid auf einen ionischen Mechanismus hindeutet, ist ein radikalischer Mechanismus nicht von vornherein auszuschließen⁵⁾. Um diese Frage zu klären, wurde die Aromatisierungsreaktion von Hexobarbital (3b) erstens in Gegenwart von Dibenzoylperoxid als Radikalstarter durchgeführt. In einem zweiten Versuch wurde Diphenylamin, ein Radikalfänger, zugesetzt, und schließlich wurde drittens die Reaktion unter Stickstoff ausgeführt. Der Reaktionsablauf wurde NMR-spektroskopisch verfolgt. In keinem der drei Fälle wurde eine Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber dem normalen Reaktionsverlauf festgestellt. Dadurch läßt sich ein radikalischer Mechanismus mit ziemlicher Sicherheit ausschließen.

Bei der NMR-spektroskopischen Reaktionskontrolle traten bei $\delta = 4.7$ ppm und $\delta = 6.2$ ppm neue Signale auf, die gegen Ende der Reaktion wieder verschwanden, also Signale einer Zwischenstufe sein müssen (Abb. 1–3).



Ph. 16.1

Abb. 1: NMR-Spektrum von Hexobarbital (3b) (CDCl_3 , TMS int. Stand.)

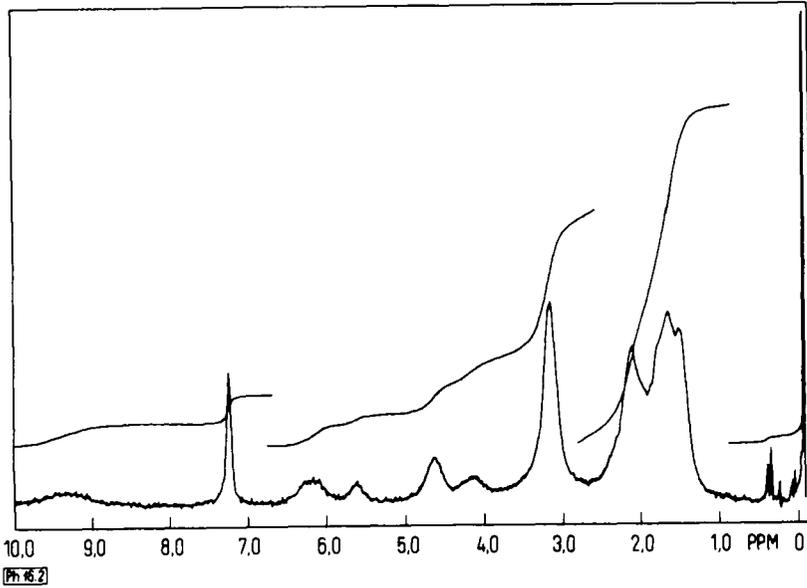


Abb. 2: NMR-Spektrum von Hexobarbital (3b) in Thionylchlorid/Zinkchlorid nach 3 h bei 95°.

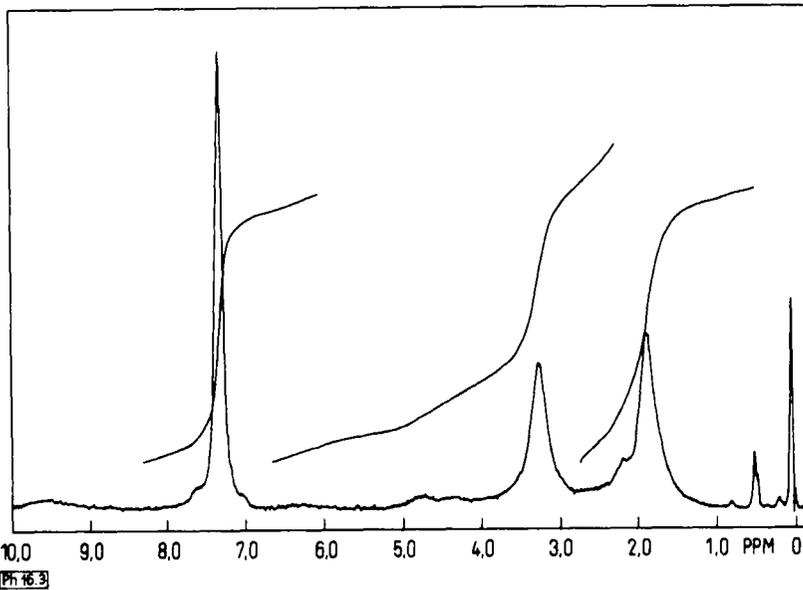
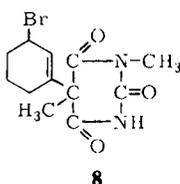
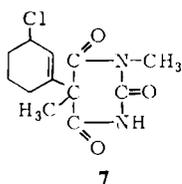
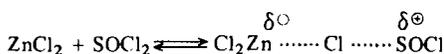


Abb. 3: NMR-Spektrum von Hexobarbital (3b) in Thionylchlorid/Zinkchlorid nach 7 h bei 95°; fast vollständige Aromatisierung.

Um diese Zwischenstufe zu isolieren, wurde die Aromatisierung von Hexobarbital (**3b**) unterbrochen, als im NMR-Spektrum kein Signal seines olefinischen Protons mehr auftrat. Eine qualitative Elementaranalyse des nach Entfernung von Thionylchlorid und Zinkchlorid erhaltenen Rückstandes lieferte Hinweise auf eine Verbindung, die Schwefel und Chlor enthielt. Versuche zur Isolierung einer einheitlichen Verbindung verliefen erfolglos. Trotzdem läßt sich die Struktur einer Zwischenstufe aus dem NMR-Spektrum und dem Massenspektrum der Reaktionsmischung ermitteln. Das MS zeigt bei $m/e = 270$ Signale mit der charakteristischen Isotopenverteilung des Chlors. Ein Molekül dieser Masse kann nur durch Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Chloratom entstanden sein. Als Substitutionsort kommt eine der beiden Allylstellungen in Betracht. Aus dem im NMR-Spektrum neu auftretenden Signal bei $\delta = 6.2$ ppm, das dem olefinischen Proton von **3b** zuzuordnen ist, läßt sich entnehmen, daß die Substitution in 3'-Stellung erfolgt ist. Das olefinische Proton ist um 0.4 ppm zu tieferem Feld verschoben, bei Substitution in 6'-Stellung wäre eine geringe Verschiebung zu höherem Feld zu erwarten⁶⁾. Die Zwischenstufe der Aromatisierung des Hexobarbitals (**3b**) besitzt demnach die Struktur **7**.

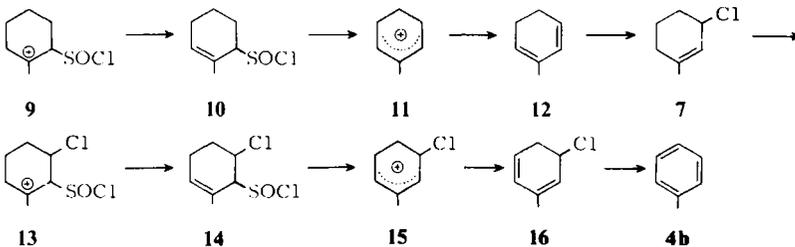


Um das Verhalten eines 3'-halogenierten Hexobarbitals gegenüber Thionylchlorid zu untersuchen, wurde **8** durch Bromierung von **3b** mit NBS in Gegenwart von Dibenzoylperoxid hergestellt⁷⁾. Dabei entsteht auch das 6'-bromierte Produkt. Das NMR-Spektrum der beiden isomeren Brom-Hexobarbitale zeigt bei $\delta = 5.8$ ppm das Signal des olefinischen Protons von 6'-Bromhexobarbital, das des olefinischen Protons von 3'-Bromhexobarbital erscheint bei $\delta = 6.2$ ppm. Beim Erhitzen des Gemisches der Bromhexobarbitale mit Thionylchlorid ohne Zinkchlorid erfolgt Aromatisierung zu **4b**. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist allerdings viel geringer als die der Aromatisierung von **3b** mit Thionylchlorid/Zinkchlorid. Aus den experimentellen Befunden läßt sich folgendes ableiten: Thionylchlorid reagiert in einem vorgelagerten Gleichgewicht mit dem Zinkchlorid unter Positivierung des Schwefels:



Das elektrophile Zentrum des Komplexes, der Schwefel, greift nun den Cyclohexenylring an. Dabei ist es unwahrscheinlich, daß der Komplex direkt in 3-Stellung unter Ausbildung eines Sulfinylchlorids angreift, das unter Eliminierung von SO in das Zwischenprodukt **7** übergeht, denn eine electrophile Substitution der Allylstellung

ist kaum zu erwarten. Plausibler erscheint der folgende Mechanismus^{**}): Der positiviert Schwefel greift die olefinische Doppelbindung an. Es entsteht das tertiäre Carbokation **9**, das unter Eliminierung eines Protons in das Cyclohexenylsulfenylchlorid **10** übergeht. Die Substitution durch die Chlorsulfenylgruppe bewirkt einen Entropieverlust, da bei Verbindungen mit einem großen Substituenten in 1-Position die freie Drehbarkeit des Cyclohexenylringes aufgehoben oder zumindest stark eingeschränkt wird. Es erfolgt Eliminierung von Schwefelmonoxid und Chlorid, die mit einem Entropiegewinn verbunden ist. Das entstandene Allylkation **11** eliminiert ein Proton unter Bildung des Cyclohexadiens **12**, das durch 1,4-Addition von HCl in das Zwischenprodukt **7** übergeht, dessen Existenz nachgewiesen wurde. An der Doppelbindung von **7** erfolgt erneut ein Angriff des positivierten Schwefelkomplexes unter Entstehung des Carbokations **13**, das unter Eliminierung eines Protons in **14** übergeht. Durch Abspaltung von SO und Chlorid entsteht das Allylkation **15**, das ein Proton eliminiert unter Bildung des Cyclohexadiens **16**. Dieses spaltet HCl ab, und es entsteht die Phenylverbindung **4b**.



Dieser Mechanismus erklärt in Übereinstimmung mit literaturbekannten Reaktionen⁸⁻¹¹⁾ die Bildung der Zwischenstufe **7** und auch den weiteren Reaktionsverlauf der Aromatisierung. Daß Cyclohexenylverbindungen mit sterisch weniger aufwendigen Substituenten in 1-Stellung nicht aromatisiert werden, wird dadurch erklärt, daß das durch den ersten Angriff entstandene Sulfenylchlorid **10** keine Eliminierung erfährt.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

1. Aromatisierung von Cyclohexenylverbindungen in Thionylchlorid mit Zinkchlorid als Katalysator

0.02 mol Cyclohexenylverbindung und 0.007 mol (1 g) wasserfreies Zinkchlorid werden in 0.36 mol (25 ml) durch Destillation über Chinolin und Leinöl gereinigtem Thionylchlorid gelöst und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (NMR-Reaktionskontrolle) destilliert man das Thionylchlorid i. Vak. ab. Der Rückstand wird in Wasser und Methylencchlorid aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das

^{**} Wir danken Herrn Prof. Dr. K. Schank für die Diskussion des Mechanismus.

Lösungsmittel abgezogen. Den Rückstand befreit man von Schwefel durch Umkristallisieren in Gegenwart von Aktivkohle.

2. Aromatisierung in Lösungsmitteln

0.02 mol Cyclohexenylverbindung, 0.007 mol (1 g) Zinkchlorid, 0.08 mol (6 ml) Thionylchlorid und 30 ml Lösungsmittel (Benzol oder Dioxan) werden zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (NMR) entfernt man Lösungsmittel und Thionylchlorid i. Vak. und arbeitet wie unter 1. auf.

3. 2-Cyclohexen(2)-yl-2-methylmalonsäurediethylester

In eine Lösung von 0.8 mol Natriumethylat in 350 ml absol. Ethanol gibt man 70 g (0.4 mol) Methylmalonsäurediethylester, erhitzt zum Sieden und läßt unter Stickstoff 96 g (0.4 mol) frisch destilliertes 1,2-Dibromcyclohexan innerhalb 10 h zutropfen. Man läßt noch weitere 12 h sieden und entfernt dann das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit 250 g Eis und 150 ml Wasser zer setzt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und der Ether abgezogen. Man fraktioniert den Rückstand i. Vak., Ausb. 72 g (70 % d.Th.); Sdp._{0.02}: 104–107°; n_D^{20} : 1.4651. C₁₄H₂₂O₄ (254.31); Ber.: C 66.1, H 8.72; Gef.: C 66.1 H 8.70. NMR: (CDCl₃; TMS i. Stand.), δ (ppm) = 1.35 (s, CCH₃); 1.25 (t, Ester-CH₃); 1.3–2.1 (m, Ring-CH₂); 3.05 (m, C–H); 4.2 (q, Ester-CH₂); 5.7 (m, CH=CH). IR: (Film auf NaCl): 3000 (=C–H); 2950 (C–H); 1740 cm⁻¹ (C=C u. C=O).

4. 5-Cyclohexen(2)-yl-1,5-dimethyl-hexahydro-2,4,6-trioxo-pyrimidin (6) „Iso-Hexobarbital“

15.2 g (0.04 mol) 2-Cyclohexen(2)-yl-2-methylmalonsäurediethylester und 25 g (0.3 mol) trockener N-Methylharnstoff werden in 150 ml absol. Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung tropft man unter Rückfluß eine Lösung aus 400 ml absol. Ethanol und 0.75 mol Natriumethylat. Man läßt über Nacht unter Rückfluß rühren und entfernt dann den Alkohol. Den Rückstand löst man in 500 ml Eiswasser. Zur Entfernung von Neutralstoffen wird die wäßrige Lösung zweimal mit Ether geschüttelt. Dann säuert man mit HCl an. Umkristallisation aus Wasser/Methanol. Weiße Kristalle, Schmp. 128°; Ausb. 7 g (70 % d.Th.). C₁₂H₁₆N₂O₃ (236.27); Ber.: C 61.0, H 6.83, N 11.9; Gef.: C 60.9, H 6.85, N 11.7. NMR: (CDCl₃; TMS i. Stand.), δ (ppm) = 1.5 (s, C–CH₃); 1.3–2.1 (m, Ring-CH₂); 2.7 (m, CH); 3.25 (s, N–CH₃); 5.7 (m, HC=CH); 9.2 (m, NH). IR: (KBr), 3240 (N–H); 1715 und 1660 cm⁻¹ (C=O).

5. 3'- bzw. 6'-Bromhexobarbital (8)

12 g (0.05 mol) Hexobarbital (3b) und 9 g (0.05 mol) N-Bromsuccinimid werden mit 100 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff und mit 100 mg Dibenzoylperoxid versetzt. Dann erwärmt man bis die Reaktion anspringt. Wenn das Sieden nachläßt, setzt man nochmals 100 mg Dibenzoylperoxid zu und kocht noch 1 h unter Rückfluß. Man saugt das abgeschiedene Succinimid ab und wäscht es mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nach, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Aceton/Cyclohexan um. Weißes mikrokristallines Pulver, Schmp. 146°; Ausb. 7.5 g (50 % d.Th.). C₁₂H₁₅N₂O₃Br (315.17); Ber.: C 45.7, H 4.80, N 8.9; Gef.: C 45.4, H 4.72, N 8.8. NMR: (D₆DMSO; TMS i. Stand.), δ (ppm) = 1.5 (s, C–CH₃); 1.3–2.4 (m, Ring-CH₂); 3.1 (s, N–CH₃); 5.0 (m, Br-C-H); 5.8 (m, =CH 6'-Isomer); 6.2 (m, =CH 3'-Isomer); 11.2 (m, NH). IR: KBr 3230 (N–H); 1730 u. 1680 cm⁻¹ (C=O).

Elementaranalysen: Institut für organische Analytik der Universität des Saarlandes. *Schmp.:* Kofler-Heiztisch-Mikroskop. *IR-Spektren:* Beckmann-Spektrometer IR 20 A. *NMR-Spektren:* High Resolution NMR-Spektrometer R 24, Hitachi-Perkin-Elmer. *MS:* Massenspektrometer CH 7, Varian MAT.

Literatur

- 1 Aus der Diplomarbeit *W. Schmitt*, Saarbrücken 1978.
- 2 Teil der Dissertation *W. Simon*, Saarbrücken 1977.
- 3 *P. Ruggli* und *A. Mäder*, *Helv. Chim. Acta* **26**, 1476 (1943).
- 4 *J. Knabe*, *W. Geismar* und *C. Urbahn*, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **302**, 468 (1969).
- 5 *J.M. Krasniewski, Jr.* und *M.W. Mosher*, *J. Org. Chem.* **39**, 1303 (1974).
- 6 *K.E. Matter*, *C. Pascual*, *E. Pretsch*, *A. Pross*, *W. Simon* und *S. Sternhell*, *Tetrahedron* **25**, 691 (1969).
- 7 *L. Horner* und *E.H. Winkelmann*, *Angew. Chem.* **71**, 349 (1959).
- 8 *T. Higa* und *A.J. Krupsack*, *J. Org. Chem.* **40**, 3037 (1975).
- 9 *T. Higa* und *A.J. Krupsack*, *J. Org. Chem.* **41**, 3399 (1976).
- 10 *M.S. Simon*, *J.B. Rogers*, *W. Saenger* und *J.Z. Gougoutas*, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5838 (1967).
- 11 *S. Patai* und *F. Bergmann*, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1034 (1950).

[Ph 16]

Kurzmitteilungen

„Inverse“ Diels-Alder-Additionen, 9. Mitt.¹⁾

„Inverse“ Cycloadditionen mit N,N-Dimethylhydrazonen

Gunther Seitz* und Wolfgang Overheu

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 9. Januar 1979

Aldehyd- und Ketonhydrazone²⁾ besitzen elektronenreiche CN-Doppelbindungen, die für eine „inverse“ [4 + 2]-Cycloaddition³⁾ mit dem im 3,6-Dicarbomethoxy-1,2,4,5-tetrazin (**1**) s-cis-fixierten Azinsystem ausreichend aktiviert sein sollten. In der Tat resultieren aus der unter milden Bedingungen verlaufenden Umsetzung von **1** mit verschiedenen Aldehydhydrazonen **2** in guten Ausbeuten die chiralen, pharmakologisch und physiologisch interessanten⁴⁾, in 4-Position aminsubstituierten 1,2,4-Triazinderivate **3** (als Racemate). Im Gegensatz dazu erhält man mit Ketonhydrazonen **4**⁵⁾ nicht die erwarteten Triazine **6**, sondern die bereits auf anderem Wege⁶⁾ synthetisierten Pyridazine **8**. Dieser Befund läßt sich zwanglos deuten, wenn man annimmt, daß die mit **4** im tautomeren Gleichgewicht stehenden Enhydrazine **5** als elektronenreiche Dienophile den weniger reaktiven Keton-