

GEORG WITTIG und UDO MAYER

Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, III¹⁾

Bildung und Verhalten von Cyclohexin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 18. Juli 1962)

1,2-Dibrom-cyclohexen sowie 1-Fluor-2-brom-cyclohexen und 1-Fluor-cyclohexen, deren Synthesen beschrieben werden, führte man auf metallorganischer Basis in 2-metalliertes 1-Halogen-cyclohexen über, das sich als zu kurzlebiges Gebilde in allen Fällen dem Nachweis entzog. Das sofort entstehende Cyclohexin erwies sich als sehr additionsbereit, wie die Folgeprodukte bei Einwirkung von Butyllithium einerseits und von Diphenyl-isobenzofuran andererseits aufzeigten. Der Chemismus der Abwandlung des Diels-Alder-Adduktes VII zu VIII und IX unter den herrschenden Versuchsbedingungen wird geklärt.

Nachdem durch unabhängig voneinander durchgeführte Arbeiten von J. D. ROBERTS²⁾ und G. WITTIG³⁾ dargetan war, daß niedergliedrige Cycloalkine bis zum Cyclopentin herab kurzlebig existieren, galt unser Interesse dem Problem, die Reaktivität speziell des *Cyclohexins* näher zu untersuchen.

Da G. WITTIG und L. POHMER⁴⁾ festgestellt hatten, daß *o*-Fluor-brombenzol als Ausgangsverbindung für Dehydrobenzol auf magnesiumorganischer Basis dem *o*-Dibrombenzol überlegen ist, erschien es lohnend, das bisher zur Bereitung von Cyclohexin angewandte 1,2-Dibrom-cyclohexen durch *1-Fluor-2-brom-cyclohexen* (I) zu ersetzen. Zur Synthese der noch unbekannten Verbindung ging man den folgenden Weg.

Das aus Cyclohexenoxid durch Erhitzen mit Kaliumhydrogenfluorid in Diäthylen-glykol in 69-proz. Ausbeute erhältliche *trans-a-Fluor-cyclohexanol*⁵⁾ ließ sich mit 60-proz. Ausbeute in *cis-1-Fluor-2-brom-cyclohexan* überführen, als man das Carbinol zu lithiumbromidhaltigem Phosphortribromid bei 150° zutropfte⁶⁾. Nachfolgende Behandlung mit Kalium-tert.-butylat lieferte 54% *1-Fluor-cyclohexen*, wie die Kalium-permanganat-Oxydation zu Adipinsäure zeigte. Aber das durch Bromaddition ge-

1) II. Mitteil.: G. WITTIG und R. POHLKE, Chem. Ber. 94, 3276 [1961].

2) F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, Tetrahedron [London] 1, 343 [1957]; L. K. MONTGOMERY und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. 82, 4750 [1960].

3) G. WITTIG, A. KREBS und R. POHLKE, Angew. Chem. 72, 324 [1960].

4) Chem. Ber. 89, 1334 [1956].

5) Bearbeitet von G. JACOBI, Dissertat. Univ. Heidelberg 1960, S. 62–67. Inzwischen erschien eine Mitteilung von G. FARGES (Angew. Chem. 74, 591 [1962]), der *α*-Fluor-cyclohexanol aus Cyclohexenepoxid und Fluorwasserstoff präparierte.

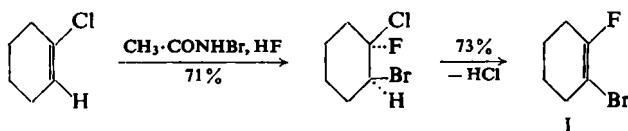
6) Diese Versuchsbedingungen mußten gewählt werden, um die nucleophile Spaltung des intermedial entstehenden Phosphorigsäureesters zu begünstigen. Im erhaltenen Fluor-bromcyclohexan liegt die *cis*-Form vor, die bei der nachfolgenden *trans*-Eliminierung in Fluorcyclohexen übergeht. Vgl. W. GERRARD, J. chem. Soc. [London] 1945, 848; A. E. ARBUSOW, J. russ. phys.-chem. Ges. 38, 687 [1906]; C. 1906 II, 1639.

wonnene *1*-Fluor-*trans*-*1*,*2*-dibrom-cyclohexan bildete mit Collidin als isolierbares Produkt lediglich *2*-Fluor-*3*-brom-cyclohexen, wie aus der Oxydation zu α -Brom-adipinsäure ersichtlich:



Der Zugang zum Fluor-brom-cyclohexen (I) blieb versperrt, da eine hier notwendige *cis*-Eliminierung von HBr nicht zu erzwingen war.

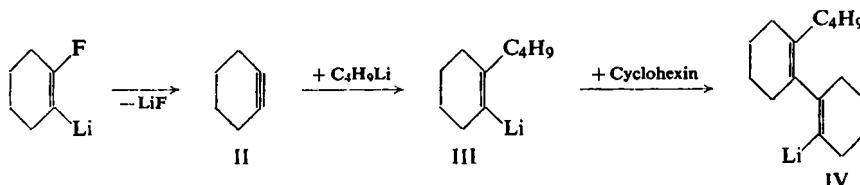
Eine neue Möglichkeit, I darzustellen, ergab sich aus der inzwischen bekannt gewordenen Synthese von *trans*-*1*-Fluor-*2*-brom-cyclohexan aus Cyclohexen mit *N*-Brom-acetamid und Fluorwasserstoff in Äther nach A. BOWERS und Mitarbb.⁷⁾. Die Übertragung ihrer Methode auf 1-Chlor-cyclohexen gemäß:



lieferte *1*-Fluor-*cis*-*1*-chlor-*2*-brom-cyclohexan, das bei Einwirkung von Kalium-tert.-butylat in das gewünschte *1*-Fluor-*2*-brom-cyclohexen (I) überging, wie bereits die Autoxydierbarkeit zu Adipinsäure nahelegte.

Bei der Umsetzung von Fluorbenzol mit Phenyllithium wurde *o*-Lithium-biphenyl erhalten, dessen Bildungsweise im Sinne einer Anlagerung von Phenyllithium an Dehydrobenzol von G. WITTIG⁸⁾ diskutiert wurde. Es erschien daher von Interesse, *1*-Fluor-cyclohexen einer analogen Reaktion zu unterwerfen, um aus den Folgeprodukten Rückschlüsse auf das intermediäre Auftreten von Cyclohexin ziehen zu können.

Nach Einwirkung von Butyllithium auf Fluorcyclohexen in Tetrahydrofuran isolierte man *1*-Butyl-cyclohexen (23%) und einen zweiten Kohlenwasserstoff, bei dem es sich offenbar um ein dem *o*-Butyl-biphenyl analoges *2*-Butyl-dicyclohexenyl-(*1*,*1'*) (10%) handelt. Ihre Bildungsweise lässt sich gemäß dem folgenden Schema formulieren:



Nach Nachbarmetallierung und Abspaltung von Lithiumfluorid addiert das entstandene Cyclohexin (II) Butyllithium zum 2-Butyl-cyclohexenyl-lithium (III), dessen Addition an weiteres II Butyl-dicyclohexenyl-lithium (IV) liefert. Hauptprodukt war ein Harz, das seine Entstehung sehr wahrscheinlich der Anlagerung von IV an II und der analog fortlaufenden Polymerisation des Cyclohexins verdankt.

⁷⁾ A. BOWERS, L. C. IBANEZ, E. DENOT und R. BECERRA, J. Amer. chem. Soc. 82, 4001 [1960].

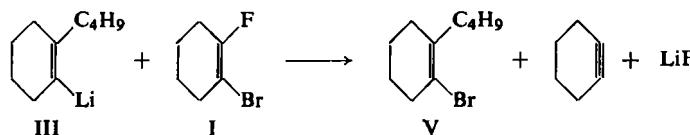
⁸⁾ Naturwissenschaften 30, 699 [1942].

Um tieferen Einblick in die sich dabei abspielenden Vorgänge zu gewinnen, wurde *1-Fluor-2-brom-cyclohexen* (I) mit äquimolaren Mengen an Butyllithium bei verschiedenen Temperaturen umgesetzt. Der dabei nachweisbaren Halogenverbindung konnte die Konstitution des *1-Brom-2-butyl-cyclohexens* (V) zuerteilt werden. Die folgende Tabelle faßt die gaschromatographisch bestimmten Ausbeuten in Prozenten zusammen.

Temperatur	I	III (H statt Li)	V	IV (H statt Li)	Polymere
–120°	62	15	0	0	Spuren
–70°	34	14	4	12	Nebenprodukt
+15°	0	0	14	0	Hauptprodukt ⁹⁾

Daß aus dem bei –120° durchgeführten Ansatz nur 1-Butyl-cyclohexen zu isolieren ist, weist darauf hin, daß die lithiumorganische Verbindung III das erste greifbare Reaktionsprodukt darstellt. Dieser und der weitere Befund, daß die Ausbeute an 1-Brom-2-butyl-cyclohexen (V) mit steigender Temperatur auf Kosten der an 1-Butyl-cyclohexen und natürlich auch an sich verbrauchendem I zunimmt, lassen sich zwangslässig so erklären:

Bei Einwirkung von Butyllithium auf I bildet sich über eine Brom-Lithium-Austauschreaktion zunächst *2-Fluor-cyclohexenyl-lithium*, das sofort (auch bei –120°) unter Lithiumfluorid-Abspaltung Cyclohexin formiert. Das durch Butyllithium-Addition daraus entstehende III liefert gemäß:



V und in Cyclohexin übergehendes 2-Fluor-cyclohexenyl-lithium. Das zunächst gebildete III hat außerdem die Möglichkeit, sich mit Cyclohexin zu IV zu vereinigen, das sowohl mit Cyclohexin zu dem beobachteten Polymerengemisch wie mit I unter Brom-Lithium-Austausch (entsprechend dem Vorgang III + I → V + Cyclohexin) weiterreagieren kann, so daß als Endprodukte nur V und bromhaltige Polymere auftreten, was mit dem negativen Ausfall des Gilman-Testes ab –30° im Einklang ist¹⁰⁾.

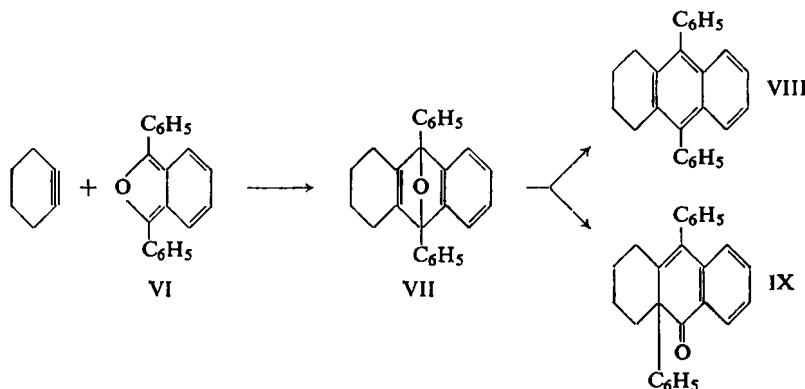
Um über die unterschiedlichen Reaktivitäten von I und *1,2-Dibrom-cyclohexen* Auskunft zu erhalten, wurden beide Verbindungen unter vergleichbaren Bedingungen mit überschüssigem Magnesium in Tetrahydrofuran unter Zusatz einer abgewogenen Menge katalysierenden Äthylenbromids umgesetzt und nach bestimmten Zeiten den homogenen Lösungen aliquote Anteile entnommen, die nach Zugabe von Wasser

⁹⁾ Diese Polymerisationsprodukte waren halogenhaltig, wie die positive Beilstein-Probe zeigte.

¹⁰⁾ Daß 1,2-Dibrom-cyclohexen bei Einwirkung von ätherischem Phenyllithium *1-Phenyl-2-brom-cyclohexen* und *1-Phenyl-2'-brom-dicyclohexenyl* bildet, läßt sich analog auf der Basis intermedier auftretenden Cyclohexins erklären; s. dagegen R. Huisgen, „Organometallic Chemistry“, edited by H. ZEISS, S. 64, Reinhold Publishing Corporation, New York 1960.

mit Komplexon auf Magnesium titriert wurden. Bei dieser kinetischen Studie stellte sich heraus, daß es sich in beiden Fällen um Reaktionen erster Ordnung handelt¹¹⁾, und daß der k_1 -Wert des Dibromcyclohexens angenähert achtmal größer als der von I ist.

Der aus allen Versuchen resultierende Befund, daß 2-metalliertes 1-Fluor-cyclohexen — instabiler als orthometalliertes Fluorbenzol¹²⁾ — unmeßbar rasch unter Metallhalogenid-Abspaltung in Cyclohexin übergeht, lud dazu ein, das dienophile Verhalten des intermediär auftretenden Cycloalkins näher zu untersuchen. Bereits bekannt war¹⁾, daß sich Cyclohexin durch gleichzeitig anwesendes 2,5-Diphenyl-3,4-benzofuran (VI) abfangen läßt¹³⁾.



Über die Ausbeuten an Addukt VII und dessen Folgeprodukten VIII und IX bei den Grignard-Reaktionen von I und 1,2-Dibrom-cyclohexen in siedendem Tetrahydrofuran informiert die folgende Tabelle.

	Kochdauer	VII	VIII	IX	insgesamt
Dibromcyclohexen	24 Stdn.	8.2 %	8.6 %	33.7 %	50.5 %
Dibromcyclohexen	72 Stdn.	0 %	15.3 %	34 %	49.3 %
Fluorbromcyclohexen	72 Stdn.	0 %	19.6 %	31.6 %	51.2 %

Das Verschwinden von VII bei längerer Kochdauer weist darauf hin, daß sich das Endoxyd unter den angewandten Bedingungen langsam zum Kohlenwasserstoff VIII abwandelt. Die früher¹⁾ geäußerte Ansicht, daß sich die Reduktion unter Einwirkung des Magnesiumhalogenid-Magnesium-Paars¹⁴⁾ vollzieht, erwies sich als unzutreffend, da VII auch bei 100stdg. Erhitzen mit diesem Reduktionsmittel unverändert blieb. Wenn man aber VII unter sonst gleichen Bedingungen mit VI kochte, erhielt man

¹¹⁾ Nach M. KILPATRICK und H. P. SIMONS, J. org. Chemistry 2, 459 [1938], ist die Geschwindigkeit einer Grignard-Reaktion von der Oberfläche des Magnesiums und von der Konzentration des Halogenids abhängig.

¹²⁾ Vgl. H. GILMAN und R. D. GORSICH, J. Amer. chem. Soc. 77, 3919 [1955].

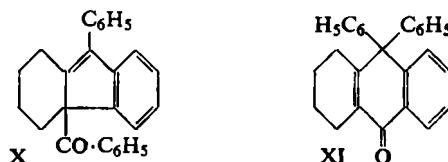
¹³⁾ Die Möglichkeit, daß sich Dibrom-cyclohexen zunächst an VI anlagert und unter dem Einfluß des Magnesiums zu VII enthalogeniert wird, scheidet aus, da Blindversuche die Reaktionspartner unverändert zurücklieferten.

¹⁴⁾ Vgl. M. GOMBERG und W. E. BACHMANN, J. Amer. chem. Soc. 52, 4967 [1930].

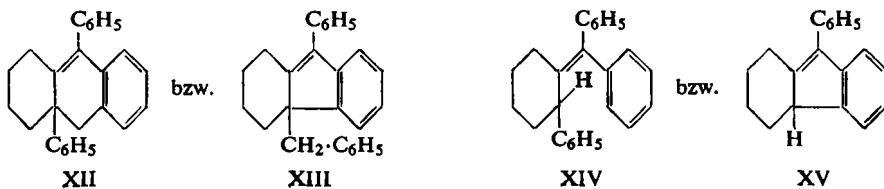
11% an VIII, wobei wahrscheinlich VI zu *o*-Dibenzoylbenzol oxydiert wurde. Der Befund, daß die Reduktionswirkung VI zuzuschreiben ist, erklärt auch frühere Beobachtungen¹⁾, denen zufolge VIII nicht entsteht, wenn man mit einem Unterschluß an VI arbeitet¹⁵⁾.

Weiterhin lehrt die Tabelle, daß das außerdem zu isolierende Keton IX in Ausbeuten anfiel, die unabhängig von der Erhitzungsdauer waren. Die Ursache für die Isomerisation VII → IX ist der Chromatographie bei der Aufarbeitung zuzuschreiben, wie ein Kontrollversuch mit VII an Aluminiumoxyd aufzeigte.

Die Konstitution des Ketons, mit dem Formelbild IX vorweggenommen, war nun zu beweisen. Zur Diskussion stehen noch die Konstitutionen X¹⁶⁾ und XI, unter denen die letztere ausscheidet, da das Keton beim Behandeln mit Chloranil unverändert blieb. IX und X dagegen enthalten keine aromatisierbaren Sechsringe.



Gegenüber Hydroxylamin und Hydrazin verhielt sich das Keton indifferent; doch ließ sich die Carbonylgruppe mit dem wirksameren Phenyllithium¹⁷⁾ nachweisen, wie das resultierende Carbinol mit einer Bande bei 3600/cm aufzeigte. Die zu VIII führende Zinkstaubschmelze erbrachte keine Entscheidung hinsichtlich der Alternative IX und X. Dagegen führte die Umsetzung des fraglichen Ketons mit Natriumamid in Xylool zu weitergehenden Konsequenzen. Im Hinblick auf das Verhalten von Natriumamid¹⁸⁾ gegenüber nicht enolisierbaren Ketonen waren für den isolierten Kohlenwasserstoff folgende Formeln zu erwägen, für die ausnahmslos die Analyse innerhalb der Fehlergrenze zutrifft:



15) Außerdem läßt sich mit überschüss. VI die Ausbeute an abgefangenen Cycloalkin steigern, wie J. WEINLICH, Heidelberg, am *Cyclopentin* zeigen konnte, als er die Grignard-Reaktion von 1,2-Dibrom-cyclopenten mit einem 5fachen Überschuß an VI durchführte und dabei die Addukt ausbeuten von 2%¹¹⁾ auf 8% erhöhte.

16) Die zu X analoge Formel wurde bei der Isomerisation des *Cycloheptins* an Diphenyl-isobenzofuran VI zur Diskussion gestellt; G. WITTIG und R. POHLKE, *Chem. Ber.* **94**, 3278 [1961].

17) Vgl. G. WITTIG und H. PETRI, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 924 [1935], und zwar S. 925, Fußnote³⁾.

18) L. KH. FREIDLIN, A. I. LEBEDEVA und N. A. KUZNETSOVA, J. allg. Chem. (russ.) 9, 1589 [1939]; C. A. 34, 2788 [1940]; L. KH. FREIDLIN, A. A. BALANDIN und A. I. LEBEDEVA, Bull. acad. Sci. (U. R. S. S.) Cl. Sci. chim. 1941, 167; C. A. 37, 3749 [1943]; K. E. HAMLIN und A. W. WESTON, Org. Reactions IX, 2 (John Wiley and Sons, New York 1957). Carbonamide waren bei der Umsetzung nicht nachzuweisen.

Eine Reduktion der Carbonylgruppe müßte zu den Verbindungen XII bzw. XIII führen, während eine Eliminierung des Carbonyls die Spaltprodukte XIV bzw. XV liefern müßte. Das osmometrisch recht genau zu ermittelnde Molekulargewicht (321 und 325) schloß XV (Mol.-Gew. 246) aus. Da weiterhin das Spektrum der magnetischen Kernresonanz¹⁹⁾ außer aromatischen und CH₂-Wasserstoffen ein weiteres ausgezeichnetes Proton erkennen ließ, das XII und XIII nicht aufzuweisen haben, bleibt für den Kohlenwasserstoff nur die Konstitution XIV übrig, die zudem mit der quantitativen Auswertung des Spektrums CH_{aromat.} : CH_{aliphat.} : CH_{tert.} = 15 : 8 : 1 übereinstimmt.

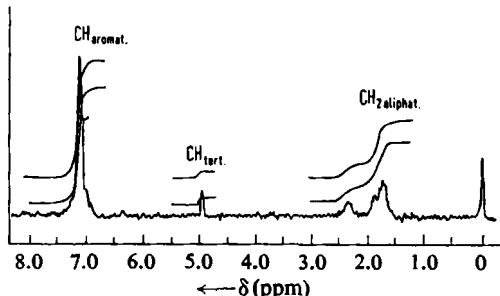
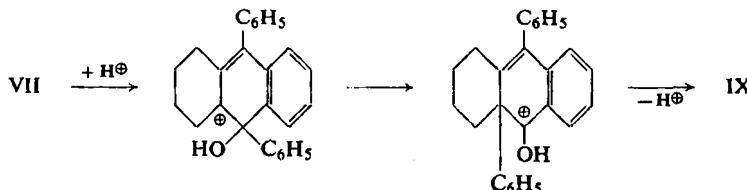
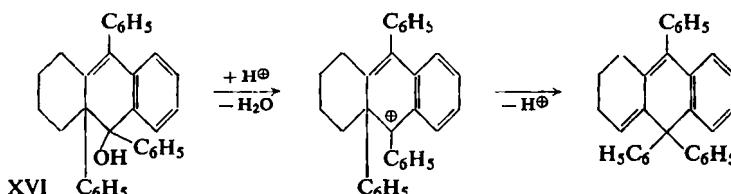


Abbildung. 1
Kernresonanzspektrum
von XIV
(in Tetrachlorkohlenstoff)

Mit der Konstitutionsermittlung des Kohlenwasserstoffes im Sinne von XIV muß dem Ausgangsketon die Struktur IX zugekannt werden. Dessen Bildung aus dem Endoxyd VII unter der Einwirkung von Säure oder beim Chromatographieren wird kommentarlos über die folgenden Stufen verständlich:

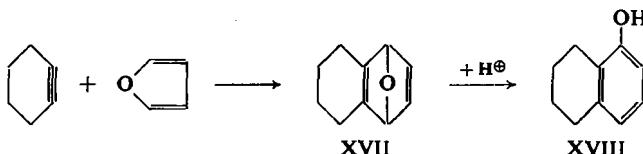


Das bei der Anlagerung von Phenyllithium an IX resultierende Carbinol XVI lieferte beim Behandeln mit Säure einen Kohlenwasserstoff C₃₂H₂₆, der mutmaßlich auf dem folgenden Wege entstanden ist:



¹⁹⁾ Aufgenommen mit dem Spektrometer A 60 (Varian Associates, Palo Alto (Californien)). Für die Diskussion der Spektren sind wir Herrn A. MANNSCHRECK, Heidelberg, zu Dank verpflichtet.

Nachdem die Vorgänge der Vereinigung von Cyclohexin mit Diphenylisobenzofuran und der Folgereaktionen geklärt waren, wurde schließlich das Verhalten von anderen Dienen gegenüber intermediär auftretendem Cyclohexin studiert. Dabei erwies sich Tetraphenylfuran als wirkungslos, während *Furan* bei der Grignard-Reaktion mit Dibromcyclohexen nur Spuren an dem zu erwartenden Addukt XVII lieferte:



Auch Varianten wie die Umsetzung von I in ätherischem Furan bei -100° mit Butyllithium nach dem Verdünnungsprinzip ergaben nur Ausbeuten bis zu 1% an XVII, obwohl mit der säurekatalysierten Umlagerung zum Phenol XVIII und mit dessen Natronlauge-Extraktion ein empfindliches Trennverfahren in die Hand gegeben war. XVIII wurde über sein 3,5-Dinitro-benzoat charakterisiert, das mit einem Vergleichspräparat ohne Depression schmolz.

Die sich bei diesen Untersuchungen deutlich abzeichnende Überlegenheit von VI als Abfangmittel ist darauf zurückzuführen, daß seine mit Cyclohexin zu VII führende Diels-Alder-Reaktion mit einer Aromatisierung des *ortho*-chinoiden Systems verbunden ist.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT ist der eine von uns (U. M.) für die Gewährung eines Stipendiums zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Darstellung der Ausgangsverbindungen

trans-*a*-Fluor-cyclohexanol¹⁾

Das als Ausgangsverbindung benötigte *trans*-*a*-Chlor-cyclohexanol stellte man in Abänderung der Vorschrift von G. H. COLEMAN und H. F. JOHNSTONE²⁰⁾ durch Anlagerung von HOCl an überschüss. Cyclohexen dar, wobei die Harzbildung geringer war. Zur Reinigung wurde es nach A. E. OSTERBERG²¹⁾ mit Natronlauge in Cyclohexenoxyd übergeführt, dessen HCl-Spaltung das reine Chlorcarbinol vom Schmp. 27–28° lieferte.

280 mMol (28 g) Cyclohexenoxyd wurden mit 420 mMol (33 g) Kaliumhydrogenfluorid in 55 g Diäthylenglykol 1 Stde. auf 170–175° erhitzt, wobei sich die lebhaft gerührte Mischung schwach braun färbte. Unter ständigem Rühren wurde über eine Vigreux-Kolonne das entstandene *trans*-*a*-Fluor-cyclohexanol abdestilliert, das bei 65–70°/14 Torr überging; Rohausb. 24 g (73 % d. Th.). Nochmaliges Rektifizieren lieferte 69 % d. Th. vom Sdp.₁₄ 68–69° (im Gaschromatogramm nur ein Peak); Schmp. 20–21°.

C₆H₁₁FO (118.2) Ber. C 60.99 H 9.38 Gef. C 60.7 H 9.6

²⁰⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol I, 158 [1956], 2. edition.

²¹⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol I, 179 [1932], 1. edition.

Zur Charakterisierung wurden 2.7 mMol *α*-Fluor-cyclohexanol mit 3 mMol *α*-Naphthylisocyanat 2 Tage stehengelassen. Das entstandene *α*-Naphthylurethan schmolz aus Ligroin bei 157–158°.

$C_{17}H_{18}FNO_2$ (287.3) Ber. C 71.06 H 6.31 F 6.61 N 4.88
Gef. C 71.06 H 6.48 F 6.7 N 5.10

cis-1-Fluor-2-brom-cyclohexan

Zu einer Mischung von 1 Mol Phosphortribromid und 0.8 Mol Natriumbromid ließ man bei 150° unter kräftigem Röhren 1 Mol *trans*-*α*-Fluor-cyclohexanol langsam zutropfen und hielt die Temperatur noch 3 Stdn. auf 150°. Die Reaktionsmischung zersetzte man mit Eis, ätherte aus und fraktionierte das entstandene *cis*-1-Fluor-2-brom-cyclohexan; farbloses Öl vom Sdp.₁₆ 78°; n_D^{20} 1.4891; Ausb. 58% d. Th. (im Gaschromatogramm nur ein Peak)²²⁾.

$C_6H_{10}BrF$ (181.1) Ber. C 39.80 H 5.57 Gef. C 39.92 H 5.74

Ein entsprechender Ansatz mit Lithiumbromid statt Natriumbromid ergab 60% Ausbeute, während diese ohne Salzzusatz auf 34% d. Th. sank.

1-Fluor-cyclohexen

In eine Lösung von 550 mMol Kalium-*tert*-butylat in 600 ccm *tert*-Butylalkohol rührte man allmählich bei Raumtemperatur 500 mMol *cis*-1-Fluor-2-brom-cyclohexan ein, kochte die Mischung 1 Stde. und schüttelte sie mit Wasser und Äther aus. Man erhielt 54% d. Th. (27 g) *1*-Fluor-cyclohexen vom Sdp. 96°; n_D^{20} 1.4269; Beilstein-Probe negativ.

C_6H_9F (100.1) Ber. C 71.97 H 9.06 Gef. C 71.77 H 9.01

10 mMol *1*-Fluor-cyclohexen wurden mit 20 mMol Kaliumpermanganat und 2 g Natriumcarbonat in 160 ccm Wasser 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Permanganatfarbe verschwand. Nach Filtration von Mangandioxyl und Auswaschen mit verd. Natriumcarbonatlösung säuerte man an und extrahierte mit Äther. Die resultierende Adipinsäure (aus Essigester) schmolz bei 151° (Mischprobe mit Vergleichspräparat); Ausb. 55% d. Th. (0.8 g).

1-Fluor-*trans*-1,2-dibrom-cyclohexan

Eine Lösung von 100 mMol *1*-Fluor-cyclohexen in 30 ccm Chloroform wurde unter 0° bei kräftigem Röhren tropfenweise mit 100 mMol Brom in 35 ccm Chloroform vereinigt, wobei das Brom sofort entfärbt wurde. Nach Abziehen des Solvens erhielt man das *Fluor-dibrom-cyclohexan* vom Sdp.₂ 76° in 91-proz. Ausb. Schmp. 10–11°; n_D^{20} 1.5300.

$C_6H_9Br_2F$ (260.0) Ber. C 27.72 H 3.49 Gef. C 27.62 H 3.49

2-Fluor-3-brom-cyclohexen-(1)

Eine Lösung von 23 g *1*-Fluor-*trans*-1,2-dibrom-cyclohexan in 85 g Collidin wurde 3 Stdn. gekocht, nach dem Abkühlen mit 300 ccm 2*n* HNO₃ behandelt und ausgeäthert. Man isolierte 20% d. Th. (3.2 g) *2*-Fluor-3-brom-cyclohexen-(1) vom Sdp.₁₄ 68°; n_D^{20} 1.5091.

C_6H_8BrF (179.0) Ber. C 40.25 H 4.50 Gef. C 40.36 H 4.38

0.6 mMol *Fluor-brom-cyclohexen* in wenig Benzol wurden mit 1.2 mMol Kaliumpermanganat in 20 ccm Wasser behandelt, wobei sich die Lösung im Laufe einer Stde. entfärbte. Nach Abfiltrieren des Mangandioxys säuerte man an und ätherte aus. Man erhielt 61% d. Th. an *α*-Brom-adipinsäure vom Schmp. 126–127° (Mischprobe).

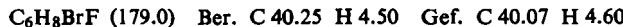
²²⁾ Das von A. Bowers und Mitarbb.⁷⁾ präparierte *trans*-1-Fluor-2-brom-cyclohexan hat andere Eigenschaften; Sdp.₁₃ 30°, n_D^{20} 1.4830.

1-Fluor-cis-1-chlor-2-brom-cyclohexan

In eine Lupolen-Spritzflasche mit einer 6 cm langen Lupolenröhre unterhalb des Verschlusses, die 270 ccm absol. Äther enthielt, wurden über ein CaCl_2 -Rohr und eine zur Sicherheit vorgesetzte zweite Lupolenflasche bei -70° 5 Mol (100 g) *Fluorwasserstoff* eingeleitet und unter kräftigem Rühren abwechselnd und anteilweise 440 mMol (61 g) *N-Brom-acetamid* und 400 mMol (47 g) *1-Chlor-cyclohexen*²³⁾ eingetragen. Man ließ die Reaktionsmischung unter Feuchtigkeitsausschluß im Laufe von 2 Stdn. unter Rühren auf 0° auftauen und hielt sie noch 2 Stdn. bei 0° . Hierauf spritzte man die klare, orangefarbene Lösung in eine turbinierte, auf etwa -10° gekühlte Lösung von 300 g Natriumhydroxyd in 1.5 l Wasser. Die Ätherphase und die äther. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 71 % (61 g) *Fluor-chlor-brom-cyclohexan* vom Sdp.₁₄ 84–93°, das bei weiterem Rektifizieren bei 87°/14 Torr siedete; Schmp. -16° ; n_D^{20} 1.4981.

*1-Fluor-2-brom-cyclohexen (I)*

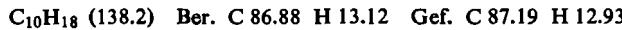
In eine Lösung von 300 mMol *Kalium-tert.-butylat* in 500 ccm tert.-Butylalkohol rührte man langsam bei Raumtemperatur 250 mMol *1-Fluor-cis-1-chlor-2-brom-cyclohexan*, wobei sofort Kaliumchlorid ausfiel. Nach 1 stdg. Kochen behandelte man die Mischung mit Wasser und Äther, entfernte das Solvens und Butanol und destillierte den Rückstand über eine Vigreux-Kolonne; Rohausb. an *Fluor-brom-cyclohexen* vom Sdp.₁₄ 61–62°; n_D^{20} 1.4931–1.4936, 73 % d. Th. (33 g). Die weitere Fraktionierung über eine Drehbandkolonne, bei der die kontrollierenden Brechungssindizes von hohen Werten abfallend über ein Minimum den bis Ende der Destillation konstanten Wert n_D^{20} 1.4942 erreichten, lieferte 49 % d. Th. (22 g) der reinen Verbindung vom Sdp.₁₄ 62°.



Da das *Fluor-brom-cyclohexen* autoxydabel ist, wurde es i. Vak. destilliert und unter Stickstoff aufbewahrt. Eine 8 Tage an der Luft belassene Probe schied Kristallchen von *Adipinsäure* vom Schmp. 148–150° (Mischprobe) ab. — 8 mMol *Olefin*, mit 11 mMol *Kaliumpermanganat* in 200 ccm Wasser oxydiert, zuletzt noch 30 Min. auf 50° erwärmt (wobei die Permanganatfarbe verschwand), lieferten 69 % d. Th. an *Adipinsäure*.

B. Metallorganische Umsetzungen zu Cyclohexin hinführend*1-Fluor-cyclohexen und Butyllithium*

Zu 20 mMol *1-Fluor-cyclohexen* in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren bei -70° (alle Operationen unter Stickstoff) 40 mMol *Butyllithium* in 32 ccm Äther zutropfen. Beim Auftauen auf Raumtemperatur geriet der Äther ins Sieden, wobei die Lösung eine dunkelbraune Farbe annahm. Nach 24 Stdn. war der Gilman-A-Test²⁴⁾ auf Butyllithium negativ, während der übliche Test deutlich metallorganische Verbindungen anzeigen sollte. Nach der Zersetzung mit Eis erhielt man zwei Fraktionen vom Sdp.₁₄ 60–90° (0.54 g) und 140–180° (0.67 g). Die gaschromatographisch präparative Auf trennung der ersten Fraktion lieferte *1-Butyl-cyclohexen* vom Sdp. 181–182°, n_D^{20} 1.4591, dessen IR-Spektrum mit einem authent. Präparat²⁵⁾ identisch war.



²³⁾ A. FAVORSKY, M. F. CHESTAKOWSKY und N. A. DOMNINE, Bull. Soc. chim. France [5] 3, 1727 [1936].

²⁴⁾ H. GILMAN und J. SWISS, J. Amer. chem. Soc. 62, 1847 [1940].

²⁵⁾ F. K. SIGNAIGO und P. L. CRAMER, J. Amer. chem. Soc. 55, 3326 [1933].

Bei der gaschromatographischen präparativen Trennung der zweiten Fraktion erhielt man außer 1-Butyl-cyclohexen 2-*Butyl-dicyclohexenyl-(1.1')* vom Sdp. 281–283°; n_D^{20} 1.5010.



Ausbeute an Butyl-cyclohexen 23% d. Th. und an Butyl-dicyclohexenyl 10% d. Th. Beide Kohlenwasserstoffe entfärbten Kaliumpermanganat in Aceton sowie Brom in Tetrachlorkohlenstoff.

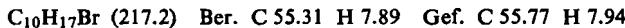
Als Rückstand der Destillation verblieben 0.68 g Harz, das 38% des entstandenen Cyclohexins enthalten muß, wenn man der Sechsringeinheit ein mittleres Mol.-Gew. von 90 zugrundelegt.

1-Fluor-2-brom-cyclohexen (I) und Butyllithium

Bei –120°: Nach dem Zutropfen von 10 mMol äther. *Butyllithium* zu 10 mMol I in 20 ccm absol. Äther bei –120° wurde hydrolysiert und die Ätherphase nach Aufstauen auf Raumtemperatur abgetrennt. Man isolierte 1.34 g eines Öles vom Sdp.₁₄ 60–75°; n_D^{20} 1.4873; nur Spuren an Rückstand. Das Destillat, das laut Gaschromatogramm weder 1-Fluor-cyclohexen noch 1-Brom-2-butyl-cyclohexen noch 2-Butyl-dicyclohexenyl-(1.1') enthielt, setzte sich zusammen aus 15% 1-*Butyl-cyclohexen* (15% d. Th., bez. auf Ausgangsverbindung) und 83% 1-Fluor-2-brom-cyclohexen (62% d. Th.).

Bei –70°: Eine in gleicher Weise bei –70° durchgeführte Umsetzung ergab bei der Fraktionierung 0.38 g einer Flüssigkeit vom Sdp. 90–96°, die laut Gaschromatogramm nur aus Äther und n-Butylbromid bestand, ferner 0.39 g vom Sdp. 150–158° und 0.43 g vom Sdp.₁₄ 60–80°, die beide zusammen 68% 1-Fluor-2-brom-cyclohexen und 22% 1-*Butyl-cyclohexen* enthielten.

Die letzte bei 120–155°/14 Torr übergehende Fraktion bestand aus 16% Ausgangsverbindung, 5% 1-Butyl-cyclohexen, 51% 2-*Butyl-dicyclohexenyl-(1.1')* und 28% 1-Brom-2-butyl-cyclohexen, das nach gaschromatographischer Abtrennung den Sdp. 218 und n_D^{20} 1.5027 zeigte. Reaktionen auf C=C-Bindungen und die Beilstein-Probe fielen positiv, die Kriechprobe auf Fluor dagegen negativ aus.



Die anderen isolierten Verbindungen wurden durch ihre Refraktionen und IR-Spektren identifiziert. Nach Auswertung ihrer Chromatogramme sind diese in folgenden auf I bezogenen Ausbeuten erhalten worden: Ausgangsprodukt 34%, 1-Butyl-cyclohexen 14%, 1-Brom-2-butyl-cyclohexen 4% und 2-Butyl-dicyclohexenyl 12%.

1-Fluor-2-brom-cyclohexen sowie 1,2-Dibrom-cyclohexen und Magnesium

Je 10 mMol der Olefine wurden in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran nach Zusatz von 1.0 g *Magnesium* und abgewogenem Äthylendibromid unter Stickstoff zum Sieden erhitzt, wobei der Kühler mit einem Ballon verschlossen war, um Verluste an Lösungsmittel zu vermeiden. Nach den in den untenstehenden Tabellen verzeichneten Zeiten entnahm man Proben von 5 ccm, die fünfmal mit Wasser ausgeschüttelt wurden. Durch Titration mit *Komplexon*²⁶⁾ wurde das gelöste Magnesium bestimmt, aus dessen Gehalt unter Abzug der durch das Äthylendibromid verbrauchten Menge an Magnesium der Prozentsatz der Umsetzung errechnet wurde.

²⁶⁾ Der Titer der Komplexon-Lösung (G. SCHWARZENBACH, „Die komplexometrische Titration“, S. 58, F. Enke-Verlag, Stuttgart 1960) wurde gegen in Salzsäure aufgelöstes Magnesium mit Eriochromschwarz T als Indikator eingestellt. Die Titrationswerte wurden bei Zusatz von Kaliumfluorid zum Magnesiumchlorid im Molverhältnis 1:1 nicht beeinträchtigt.

1-Fluor-2-brom-cyclohexen

<i>t</i> (Stdн.)	2	5	10	24
x	22%	40%	67%	91%
$\frac{1}{t} \ln \frac{100}{100 - x}$	0.13	0.10	0.11	

1.2-Dibrom-cyclohexen

<i>t</i> (Stdн.)	0.5	1	1.5	2.5
x	39%	58%	74%	91%
$\frac{1}{t} \ln \frac{100}{100 - x}$	0.96	0.88	0.91	

C. Cyclohexin in Gegenwart von 2.5-Diphenyl-3.4-benzofuran (VI)

10 mMol (2.4 g) **1.2-Dibrom-cyclohexen** wurden mit 1.0 g (41 mg-Atom) **Magnesium** und 11 mMol (3.1 g) **VI** in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran 24 Stdн. unter Röhren gekocht, nachdem die unter Stickstoff durchgeführte Umsetzung mit 0.15 g Äthylenbromid gestartet war. Nach Abziehen des Solvens i. Vak. und nach Aufnahme des Rückstandes in Benzol fügte man Wasser und zur Klärung der Phasen einige Tropfen verd. Salpetersäure hinzu. Die Bromidionen-Titration der wäsr. Schicht zeigte bei Berücksichtigung des eingesetzten Äthylenbromids einen Umsatz von 93%.

Zur Oxydation des unverbrauchten Dienis zum *o*-Dibenzoylbenzol saugte man 12 Stdн. Luft durch die benzolische Lösung, engte sie dann auf wenige ccm ein und chromatographierte über 400 g basischem Aluminiumoxyd. Cyclohexan eluierte **9.10-Diphenyl-1.2.3.4-tetrahydro-antracen** (**VIII**), das aus Äthanol bei 243–244° schmolz und mit dem von G. WITTIG und T. F. BURGER²⁷⁾ auf anderem Wege dargestellten Präparat identisch war; Ausb. 8.6% d. Th. (0.29 g). Tetrachlorkohlenstoff eluierte das **Keton IX**, das aus Äthanol bei 171–172° schmolz; Ausb. 33.7% (1.18 g).

C₂₆H₂₂O (350.5) Ber. C 89.11 H 6.33 Gef. C 89.04 H 6.43

Benzol schließlich eluierte **9.10-Oxido-9.10-diphenyl-1.2.3.4.9.10-hexahydro-antracen** (**VII**) vom Schmp. 170–171° (Zers.), das mit dem von G. WITTIG und R. POHLKE¹⁾ isolierten Endoxyd keine Schmp.-Depression zeigte; Ausb. 8.2% (0.29 g).

Umsetzungen des 9.10-Oxido-9.10-diphenyl-1.2.3.4.9.10-hexahydro-antracens (VII)

Seine Lösung in wenig Eisessig wurde 30 Min. gekocht, wonach beim Abkühlen 67% des **Ketons IX** vom Schmp. 167–169° (Mischprobe) auskristallisierten.

0.7 mMol **Endoxyd VII** wurden mit 1.1 mMol **VI** in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran 100 Stdн. gekocht. Nach der Aufnahme in Benzol saugte man zur Oxydation des Dienis Luft durch die Lösung, engte ein und chromatographierte über 130 g basischem Aluminiumoxyd. Tetrachlorkohlenstoff eluierte 11% (27 mg) **VIII**, das nach Umkristallisation aus Äthanol mit einem Vergleichspräparat identifiziert wurde. Benzol eluierte 84% (202 mg) des **Ketons IX** (Mischprobe).

Abwandlungen des Ketons IX

Umsetzung mit Phenyllithium: Zu einer Lösung von 1 mMol des **Ketons IX** in 15 ccm absol. Äther und 5 ccm absol. Tetrahydrofuran fügte man 1.2 mMol **Phenyllithium** in 1.4 ccm Äther

²⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 632, 85 [1960].

und hydrolysierte nach 6 Stdn. Das nach Verjagen des Solvens verbleibende *Carbinol XVI* schmolz aus Äthanol bei 158–159°; Ausb. 71% d. Th. (305 mg); in konz. Schwefelsäure dunkelrote Halochromie.



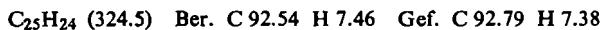
0.3 mMol des *Carbinols XVI* wurden in 15 ccm Acetanhydrid nach Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure 6 Stdn. gekocht. Der beim Abkühlen sich abscheidende Kohlenwasserstoff wurde in Tetrachlorkohlenstoff über 100 g neutralem Aluminiumoxyd filtriert und aus Eisessig umkristallisiert; Ausb. 65% (80 mg) vom Schmp. 243–244°. Zur Analyse wurde die Verbindung sublimiert und aus n-Hexan umkristallisiert.



Zinkstaubschmelze: In einem Säbelkolben wurden 350 mg des *Ketons IX* mit 1.75 g wasserfreiem Zinkchlorid, 350 mg Natriumchlorid und 350 mg Zinkstaub auf 320° erhitzt und bei etwa 15 Torr mit freier Flamme im Laufe von 40 Min. 440 mg Substanz überdestilliert, die man in Benzol über 120 g Aluminiumoxyd chromatographierte. Tetrachlorkohlenstoff eluierte *VIII*, das aus Äthanol bei 245–247° schmolz (Mischprobe mit authent. Präparat); Ausb. 15% d. Th. (48 mg).



Umsetzung mit Natriumamid: Zu 44 mMol *Natriumamid*, das aus Natrium in fl. Ammoniak bereitet und vom Solvens befreit worden war, in 20 ccm absol. Xylol ließ man, nachdem durch kurzes Erwärmen die letzten Reste an Ammoniak beseitigt waren, langsam unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2 mMol (700 mg) *Keton IX* in 20 ccm Xylol zutropfen. Die sich rot färbende Lösung wurde 20 Min. gekocht und das jetzt grün verfärbte Reaktionsgemisch mit Äther und vorsichtig mit Wasser versetzt. Der Rückstand der Ätherphase wurde in Benzol aufgenommen und über 140 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Tetrachlorkohlenstoff eluierte 420 mg des *Kohlenwasserstoffs XIV*, der aus Äthanol bei 126.5–127° schmolz; Ausb. 26% d. Th. (168 mg).



D. Cyclohexin in Gegenwart von Furan

1. 20 mMol *1,2-Dibrom-cyclohexen* wurden in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 20 ccm *Furan* und 2 g *Magnesium* 14 Stdn. unter Rühren gekocht. Nach Zersetzung mit Wasser und nach Abdestillieren der Solventien chromatographierte man den Rückstand über 300 g basischem Aluminiumoxyd. Petroläther eluierte neben geringen Mengen an *Dodecahydro-triphenylen* einen Kohlenwasserstoff vom Schmp. 132–133°, der sich als identisch mit dem 1. c.²⁸⁾ beschriebenen erwies; Ausb. 6% d. Th. (96 mg). Mit Chloroform und Essigester wurden 214 mg eines unangenehm nach *Endoxyd*²⁴⁾ riechenden Harzes eluiert. Nach Behandeln mit siedender methanol. Salzsäure wurde das entstandene *Tetrahydro-a-naphthol* (XVIII) ausgeäthert und mit Natronlauge ausgezogen. Durch Ansäubern und erneutes Ausäthern erhielt man 18 mg der nach Phenol riechenden Verbindung XVIII, die ölig blieb. (Eine Probe der alkalisch-wäßr. Lösung wurde auf Zusatz von diazotiertem *p*-Toluidin intensiv rot.)

2. 10 mMol *1-Fluor-2-brom-cyclohexen* wurden mit *Lithiumamalgam* (aus 210 mg Lithium und 65 g Quecksilber) in 10 ccm absol. *Furan* unter Stickstoff 5 Wochen geschüttelt. Nach dem Dekantieren vom *Cyclohexenyl-quecksilber*¹⁾, das in 15-proz. Reinausbeute zu isolieren war, wurde das mit Äther verd. Dekantat mit Wasser behandelt und das Solvens verjagt.

²⁸⁾ G. WITTIG und U. MAYER, Chem. Ber. 96, 342 [1963], nachstehend.

Das Destillat vom Sdp.₁₄ 75–85° (818 mg) enthielt laut Gaschromatogramm neben 70% Ausgangsverbindung 4% einer Substanz, die präparativ abgetrennt und IR-spektrographisch als *Tetralin* identifiziert wurde.

Ein mit 30 mMol *1-Fluor-2-brom-cyclohexen* mit Lithiumamalgam in Furan wie oben durchgeführter Ansatz lieferte nach Abtrennung des Cyclohexenylen-quecksilbers, nach Behandlung mit Wasser und Äther und nach Abdestillieren des Solvens ein Öl, das in 30 ccm Methanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure 30 Min. lang gekocht wurde. Das resultierende *Tetrahydro- α -naphthol* wurde ausgeäthert und mit 2*n* NaOH ausgezogen. Nach Ansäuern und erneutem Ausäthern isolierte man die nach Phenol riechende Verbindung als ein nicht kristallisierendes Öl (15 mg).

Zur Identifizierung des *Tetrahydro- α -naphthols* wurden 15 mg in 3 ccm Pyridin mit 75 mg *3,5-Dinitro-benzoylchlorid* 1 Stde. gekocht. Nach Abkühlen der Mischung goß man sie in 80 ccm 5-proz. Schwefelsäure und ätherte aus. Nach Behandlung der Ätherphase mit verd. Schwefelsäure, 2-proz. Natronlauge und Wasser verjagte man das Solvens und nahm den Rückstand in heißem Äthanol auf. Die resultierenden Kristalle (2 mg) vom Schmp. 149–151° gaben bei der Mischprobe mit dem unabhängig dargestellten *3,5-Dinitro-benzoësäureester des 5,6,7,8-Tetrahydro- α -naphthols*²⁹ vom Schmp. 152–153° (Zers.) keine Schmp.-Depression.

$C_{17}H_{14}N_2O_6$ (342.3) Ber. C 59.65 H 4.12 N 8.18 Gef. C 59.85 H 3.92 N 8.20

²⁹) E. BAMBERGER und F. BORDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 215 [1890].