

Enhydrazine, 26¹⁾

Heterocyclisierung von 1-(1,2-Dimethylhydrazino)-1-cyclohexen-3-on

Ulrich Wolf, Wolfgang Sucrow* und Hans-Jürgen Vetter

Fachbereich Naturwissenschaften II der Gesamthochschule Paderborn,
Warburger Str. 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 11. Januar 1979

Umsetzung der Titelverbindung **1** mit Propiolsäure-methylester führt zu den Produkten **3a**, **4a** und **5a**, mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu **3b**, **4b** und **5b**. Spektren und Konstitution der Produkte werden diskutiert.

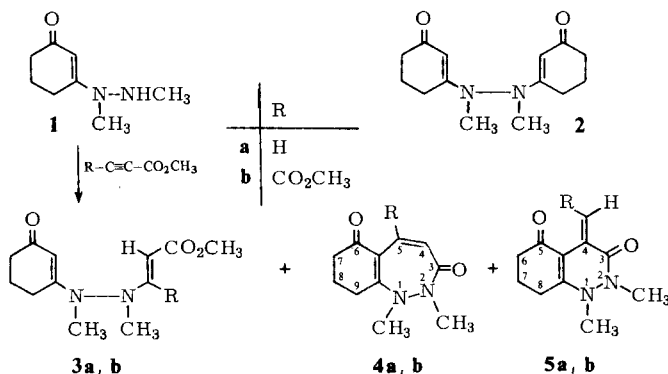
Enehydrazines, 26¹⁾

Heterocyclization of 1-(1,2-Dimethylhydrazino)-1-cyclohexen-3-one

The reaction of the title compound **1** with methyl propiolate leads to the products **3a**, **4a**, and **5a**, with dimethyl acetylenedicarboxylate to **3b**, **4b**, and **5b**. Spectra and structures of the products are discussed.

Symmetrisch substituierte Dialkylhydrazine reagieren mit cyclischen 1,3-Diketonen zu den bekannten carbonyl-stabilisierten Enhydrazinen²⁾. Wir erhielten bei der Umsetzung von 1,3-Cyclohexandion mit *N,N'*-Dimethylhydrazin neben dem bereits beschriebenen Enhydrazin **1**²⁾ nun auch das 2:1-Produkt **2** in geringer Ausbeute.

Nach dem Studium der Umsetzung von analogen Enhydrazinen aus *N,N'*-Dimethylhydrazin mit Acetylen-carbonsäureestern¹⁾ haben wir uns nun den Produkten



zugewandt, die aus **1** und solchen elektronenarmen Reagenzien resultieren: Die Reaktion von **1** mit Propiolsäure-methylester in siedendem Toluol führt zu den Verbindungen **3a**, **4a** und **5a**, mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu den Produkten **3b**, **4b** und **5b**.

Die *N*-Addukte **3a,b** können dabei nicht Vorstufe von **4a,b** sein, denn sie gehen auch bei längerer Reaktion in siedendem Toluol nicht in die Diazepine **4a,b** über. Da die Hauptprodukte **3a,b** und **4a,b** in vergleichbarer Ausbeute entstehen, nehmen wir an, daß die NH-Gruppe und das Enamin-C-2 in **1** ähnliche Nucleophilie besitzen.

Während die Kopplungskonstante $J = 14$ Hz in **3a** die *trans*-Konfiguration an der Doppelbindung beweist, läßt sich die *E*-Konfiguration in **3b** durch die chemische Verschiebung des Maleinester-Protons bei $\delta = 4.80$ belegen. *Z*-konfigurierte Enamine dieses Typs zeigen im NMR-Spektrum eine chemische Verschiebung von $\delta = 5.10^{3)}$.

Die Konstitution der Diazepine **4a** und **b** geht eindeutig aus den spektroskopischen Daten hervor. Im NMR-Spektrum von **4a** fehlen die Signale der N-H-Gruppe, der OCH₃-Gruppe des Esters sowie das für das Enhydrazin **1** typische 2-H-Signal bei $\delta = 5.20$. Die olefinischen Ringprotonen 4-H und 5-H erscheinen als Dubletts bei $\delta = 5.80$ und 7.03 mit einer für ungesättigte Siebenringssysteme charakteristischen Kopplungskonstanten⁴⁾ $J_{4,5} = 11.8$ Hz. Die Verbindung **4b** zeigt neben der Methoxy-Gruppe im NMR-Spektrum ein olefinisches Proton als Singulett bei $\delta = 6.30$. Alle anderen Signale sind zu **4a** analog.

Die Konstitution der Nebenprodukte **5a** und **b** war weniger leicht zu ermitteln. Das Massenspektrum von **5a** weist durch den Molpeak bei $m/e = 206$ eindeutig auf ein 1:1-Addukt. Das NMR-Spektrum zeigt neben den erwarteten Signalen für die N-CH₃- und die Methylengruppen zwei olefinische Protonen, ein Triplett bei $\delta = 7.00$ mit der Kopplungskonstanten $J = 1.5$ Hz und ein Singulett bei $\delta = 7.47$. Doppelresonanzversuche beweisen, daß das Signal bei $\delta = 7.00$ durch eine ungewöhnliche ⁶*J*-Fernkopplung mit der CH₂-8-Methylengruppe aufgespalten wird. Seine Lage bei höherem Feld spricht für eine von der Ketocarbonylgruppe in 5-Stellung abgewandte Konfiguration, die ⁶*J*-Fernkopplung ist dann eine verlängerte W-Kopplung.

Weil das Olefinproton in der Methoxycarbonylmethylen-Verbindung **5b** bei noch höherem Feld erscheint und ebenfalls die Fernkopplung aufweist (Triplett bei $\delta = 6.28$, $J = 1.5$ Hz), ordnen wir diesem Molekül die *E*-Konfiguration zu. Nach Modellbetrachtungen dreht sich die Methoxycarbonylmethylen-Gruppe weit aus der Ebene des Cinnolinsystems heraus, ohne die Koplanarität zwischen ihrem Olefin-H und je einem der beiden CH₂-8-Protonen einzubüßen, welche durch rasche Konformationsänderung des Cyclohexanon-Halbsessels ihre Positionen vertauschen können. Die Estergruppe kann sich nicht koplanar zur benachbarten Doppelbindung einstellen. Deshalb liegt die zugehörige Carbonylfrequenz ungestört bei 1735 cm^{-1} , und die OCH₃-Gruppe erleidet durch die benachbarte 5-Carbonylgruppe eine Tieffeldverschiebung auf $\delta = 3.92$. Das Olefinproton wird weit aus dem Bereich der Anisotropie-Kegel beider Ring-Carbonylgruppen herausgedreht. Die 5-Carbonylgruppe von **5b** ist aus elektronischen und sterischen Gründen wenig reaktionsfähig. Sie komplexiert nicht mit Eu(FOD)₃, und wir konnten sie weder mit Natriumboranat noch mit Hydroxylamin umsetzen.

Der Bildung von **5a** muß der ungewöhnliche Angriff des nucleophilen Enamin-Kohlenstoffs auf die α -Position des Propiolesters oder seines Hydrazinolyse-Produkts vorausgehen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit sowie der *Schering AG*, Berlin, für großzügige Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

IR: Perkin Elmer 177, KBr. – UV: Varian Techtron UV-Vis 635 M, Methanol „Uvasol“. – NMR: Varian EM 390, CDCl_3 , TMS als innerer Standard, δ in ppm. – MS: Varian MAT 311 A, 70 eV. – Schmelzpunkte: Büchi SMP 20. – DC: Merck, Alufolie Kieselgel 60 F 254, Laufmittel, auch für Säulenchromatographie (Kieselgel) Methylenchlorid/Methanol/Essigester (5 : 3 : 2).

Umsetzung von 1,3-Cyclohexandion mit *N,N'*-Dimethylhydrazin: Die Lösung von 3.36 g 1,3-Cyclohexandion und 4.0 g *N,N'*-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid in 50 ml Toluol wurde mit 6.1 g Triethylamin 90 min am Wasserabscheider erhitzt, heiß filtriert, i. Vak. eingedampft und chromatographiert. Man eluierte zuerst 3.74 g (81%) **1** (Eigenschaften wie in Lit.²⁾) und anschließend **2**.

N,N'-Dimethylhydrazocyclohex-1-en-3,3'-dion (**2**): DC: $R_F = 0.36$. Aus Benzin/Toluol gelbe Kristalle: 0.13 g (4%), Schmp. 136°C. – IR: 1625 cm^{-1} . – UV: $\lambda_{\text{max}} = 299, 273 \text{ nm}$ ($\epsilon = 49700, 37200$). – NMR: $\text{CH}_2\text{-}5,5'$ m $\delta = 2.02$; $\text{CH}_2\text{-}4,4',6,6'$ m 2.30; N-CH₃, N'-CH₃ s 3.06; $\text{CH}_2\text{-}2,2'$ s 5.15. – MS: $m/e = 248$ (M^+ , 46%); 218 (100); 206 (63); 190 (24); 162 (43); 154 (58); 124 (37); 94 (62).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (248.3) Ber. C 67.72 H 8.12 N 11.28 Gef. C 67.87 H 8.06 N 11.24

Umsetzung von 1 mit Propiolsäure-methylester: Die Lösung von 1.54 g **1** und 0.84 g Propiolsäure-methylester in 20 ml Toluol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingedampft und chromatographiert. Man eluierte erst **3a**, dann **4a** und danach **5a**.

(*E*)-3-[1,2-Dimethyl-2-(3-oxo-1-cyclohexenyl)hydrazino]-2-propensäure-methylester (**3a**): DC: $R_F = 0.53$. Farbloses Öl: 0.86 g (36%), Sdp. 210°C (Bad)/10⁻²Torr. – IR (Film): 1695, 1630 cm^{-1} . – UV: $\lambda_{\text{max}} = 291, 263 \text{ nm}$ ($\epsilon = 30500, 21800$). – NMR: $\text{CH}_2\text{-}5$ m $\delta = 1.90\text{--}2.20$; $\text{CH}_2\text{-}4,6$ m 2.20–2.55 (4H); N-CH₃ s 3.06, 3.10 (6H); OCH₃ s 3.67; 2'-H d 4.73; 2-H s 5.17; 3'-H d 7.32 ($J_{3',2'} = 14 \text{ Hz}$). – MS: $m/e = 238$ (M^+ , 13%); 207 (44); 165 (61); 125 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (238.3) Ber. C 60.49 H 7.61 N 11.76 Gef. C 60.57 H 7.58 N 11.69

1,2-Dimethyl-1,2,8,9-tetrahydro-3*H*-1,2-benzodiazepin-3,6(7*H*)-dion (**4a**): DC: $R_F = 0.37$. Aus Petroleumbenzin/Toluol gelbe Kristalle: 0.58 g (28%), Schmp. 154°C. – IR: 1640 cm^{-1} . – UV: $\lambda_{\text{max}} = 341, 258, 207 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9300, 8400, 11700$). – NMR: $\text{CH}_2\text{-}8$ m $\delta = 2.10\text{--}2.35$; $\text{CH}_2\text{-}7,9$ m 2.50–2.75 (4H); N-CH₃ s 3.47; s 3.60 (6H); 4-H d 5.80; 5-H d 7.03 ($J_{4,5} = 11.8 \text{ Hz}$). – MS: $m/e = 206$ (M^+ , 100%); 178 (35); 177 (39); 164 (26); 149 (27); 135 (16).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (206.3) Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58 Gef. C 63.91 H 6.96 N 13.67

1,2-Dimethyl-4-methylen-1,2,4,6,7,8-hexahydrocinnolin-3,5-dion (**5a**): DC: $R_F = 0.29$. Aus Petroleumbenzin/Toluol gelbe Kristalle: 0.16 g (8%), Schmp. 175°C. – IR: 1630 cm^{-1} (breit). – UV: $\lambda_{\text{max}} = 333, 246, 206 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16500, 8800, 6000$). – NMR: $\text{CH}_2\text{-}7$ m $\delta = 1.90\text{--}2.20$; $\text{CH}_2\text{-}6$ m 2.25–2.45; $\text{CH}_2\text{-}8$ m 2.45–2.70; N-CH₃ s 3.40, s 3.57 (6H); =CH₂ t 7.00 ($J = 1.5 \text{ Hz}$), s 7.47. – MS: $m/e = 206$ (M^+ , 50%); 178 (42); 164 (15); 149 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (206.3) Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58 Gef. C 63.96 H 6.91 N 13.46

Umsetzung von 1 mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester: Die Lösung von 1.54 g **1** und 1.42 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 20 ml Toluol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingedampft und chromatographiert. Man eluierte erst **3b**, dann **4b** und schließlich **5b**.

2-[1,2-Dimethyl-2-(3-oxo-1-cyclohexenyl)hydrazino]maleinsäure-dimethylester (**3b**): DC: $R_F = 0.66$. Aus Petroleumbenzin/Toluol gelbe Kristalle: 0.77 g (26%), Schmp. 124°C. – IR: 1750, 1705, 1630 cm^{-1} . – UV: $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$ ($\epsilon = 34900$). – NMR: $\text{CH}_2\text{-}5$ m $\delta = 1.80\text{--}2.20$; $\text{CH}_2\text{-}4,6$ m 2.20–2.67 (4H); N-CH₃ s 2.97, s 3.03 (6H); OCH₃ s 3.70, s 3.90 (6H); 2'-H s 4.80; 2-H s

5.23. -- MS: m/e = 296 (M^+ , 6%); 265 (45); 237 (84); 208 (76); 206 (89); 196 (68); 177 (60); 164 (100).

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (296.3) Ber. C 56.75 H 6.80 N 9.45 Gef. C 56.79 H 6.78 N 9.37

1,2-Dimethyl-3,6-dioxo-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-1,2-benzodiazepin-5-carbonsäure-methylester (4b): DC: R_F = 0.39. Aus Petroleumbenzin/Toluol orange-gelbe Kristalle: 0.98 g (37%), Schmp. 193°C. -- IR: 1730, 1655, 1635 cm^{-1} . -- UV: λ_{max} = 358, 257, 207 nm (ϵ = 7300, 12100, 14800). -- NMR: CH_2 -8 m δ = 2.0–2.35; CH_2 -7,9 (4H) m 2.45–2.75; N- CH_3 s 3.43, s 3.53 (6H); OCH_3 s 3.85; 4-H s 6.30. -- MS: m/e 264 (M^+ , 100%); 233 (8); 205 (67); 177 (22); 163 (13); 149 (18).

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.3) Ber. C 59.08 H 6.10 N 10.60 Gef. C 58.93 H 6.15 N 10.52

(E)-(1,2-Dimethyl-3,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrocinnolin-4-yliden)essigsäure-methylester (5b): DC: R_F = 0.51. Aus Petroleumbenzin/Toluol gelbe Kristalle: 0.26 g (10%), Schmp. 144°C. -- IR: 1735, 1650 cm^{-1} . -- UV: λ_{max} = 340, 260, 221 nm (ϵ = 13700, 7700, 12300). -- NMR: CH_2 -7 m δ = 1.95–2.25; CH_2 -6 m 2.25–2.55; CH_2 -8 m 2.55–2.75; N- CH_3 s 3.47, s 3.55 (6H); OCH_3 s 3.92; =CH- t 6.28 (J = 1.5 Hz). -- MS: m/e = 264 (M^+ , 100%); 236 (6); 205 (8); 177 (8); 149 (5).

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.3) Ber. C 59.08 H 6.10 N 10.60 Gef. C 58.92 H 6.19 N 10.61

Literatur

- ¹⁾ 25. Mitteil.: U. Wolf, W. Sucrow und H.-J. Vetter, Z. Naturforsch., Teil B **34**, 102 (1979).
- ²⁾ W. Sucrow und E. Wiese, Chem. Ber. **103**, 1767 (1970).
- ³⁾ A. Fehlauer, K.-P. Grosz, M. Slopianka, W. Sucrow, W. J. S. Lockley und W. Lwowski, Chem. Ber. **109**, 253 (1976).
- ⁴⁾ D. J. Bertelli, T. G. Andrews und P. O. Crews, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5286 (1969).

[9/79]