

DER EINFLUSS DER PERCHLORSUBSTITUTION AUF EINIGE RINGÖFFNUNGSREAKTIONEN DES BENZOCYCLOBUTENDIONS

A. ROEDIG,* G. BONSE, E. M. GANNS und H. HEINZE

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg D 8700 Würzburg, Am Hubland, Deutschland

(Received in Germany 12 January 1977; Received in the UK for publication 21 March 1977)

Abstract—Ring opening of perchloro-benzocyclobutenedione (**1**) occurs in another direction, than it is known for the non perchlorinated species. With sodium hydroxide or methylate, ammonia and amines tetrachlorophenylglyoxylic acid (**2a**) or corresponding ester **2b** and amides **4a–k** are formed. Instead of a normal chinoxaline derivative **6** is obtained from **1** and *o*-phenylenediamine. Similarly N,N-dimethyl- and phenylhydrazine give **7a, b**, while under proton catalysis the phthalazones **9a, b** were isolated from **1** with hydrazine and phenylhydrazine.

Zusammenfassung—Die Ringöffnung des Perchlor-benzocyclobutendions (**1**) erfolgt in anderer Richtung als die der nicht perchlorierten Spezies. Mit Natronlauge oder Natriummethylat, Ammoniak und Aminen werden Tetrachlorphenylglyoxysäure (**2a**) oder deren Ester **2b** und die Amide **4a–k** gebildet. Mit *o*-Phenyldiamin erhält man **6** an Stelle eines normalen Chinoxalinderivates. Dementsprechend geben N,N-Dimethyl- und Phenylhydrazin **7a, b**, während mit Hydrazin und Phenylhydrazin unter Säurekatalyse die Phthalazone **9a, b** entstehen.

Nach Cava *et al.*¹ wird der Vierring des Benzocyclobutendions durch Alkalien zu Phthalaldehydsäure aufgespalten. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und *o*-Phenyldiamin reagieren die Carbonylgruppen normal unter Bishydrazon—bzw. Chinoxalinbildung.

Durch Perchlorsubstitution wird das reaktive Verhalten dieses Systems, wie die im folgenden beschriebenen Reaktionen von **1** mit verschiedenen Nucleophilen zeigen, weitgehend verändert. Ausser dem früher erwähnten Monophenylhydrazon² haben wir bisher kein einziges Derivat von **1** erhalten, in dem das Grundringsystem erhalten geblieben ist. Offenbar ist die durch die Chlorsubstitution bedingte induktive Stabilisierung des im Ringöffnungsprozess gebildeten Carbanions die Ursache für den andersartigen Reaktionsablauf zu den Derivaten der Tetrachlorphenylglyoxysäure (**2a**). Mit wässrig-methanolischer Natronlauge wird aus **1** sehr leicht **2a** gebildet, das sich mit H₂O₂ in Eisessig analog zum Übergang von Phenylglyoxysäure in Benzoësäure³ zur bekannten Säure **3**⁴ oxidieren lässt. Mit Natriummethylat in Methanol geht **1** leicht bei Raumtemp. in den Ester **2b** über.

Eine ähnliche Ringaufspaltung mit Basen unter Bil-

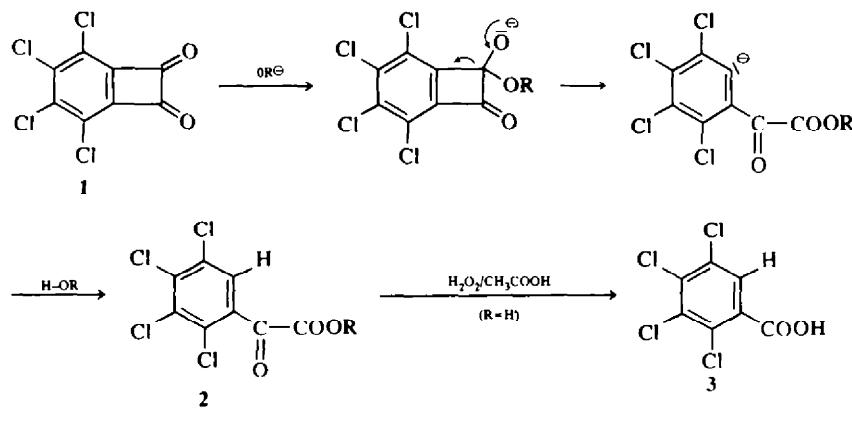
dung von α -Ketosäuren ist vom Phenyl- und vom Diphenylcyclobutendion bekannt.⁵ Cyclobutan-1,2-dion erfährt dagegen unter diesen Bedingungen eine glatte Benzsäure-Umlagerung.⁶

Auch mit Ammoniak und Aminen setzt sich **1** in Ether oder Methanol sehr leicht zu den Glyoxylsäureamiden **4a–k** um. Dieselben sind auch erhältlich, indem man die Säure **2a** mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt und dieses mit dem betreffenden Amin behandelt, sodass an ihrer Konstitution kein Zweifel besteht.

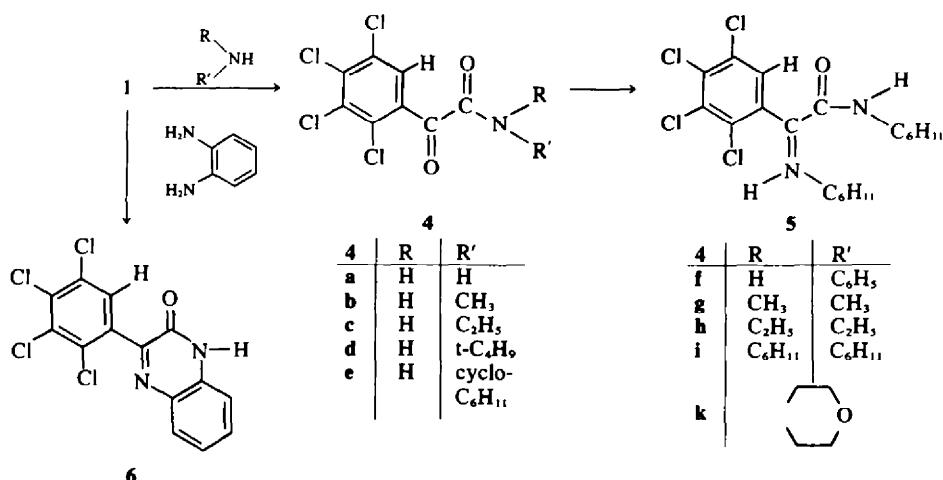
Das ¹H-NMR-Spektrum (CD₃SOCD₃/TMS extern) des Anilids **4f** zeigt neben dem Multiplett der Phenylprotonen bei $\delta = 7.40$ ppm (5H) ein Singulett 7.86 ppm (1H), das dem einzelnen Proton am chlorsubstituierten Kern zukommt, und ein weiteres Singulett 10.83 ppm für die N-H...O=C-Gruppe, das bei Zusatz von D₂O verschwindet.

Mit Überschuss an primärem Amin lässt sich, wie am Beispiel des Cyclohexylamids **4e** gezeigt wird, noch eine Kondensation an der Ketogruppe zu **5** herbeiführen. Mit *o*-Phenyldiamin führt die Reaktion von **1** ebenso wie die von **2a** zwangsläufig zu dem Chinoxalinderivat **6**.

Bemerkenswerte Unterschiede zeigen sich auch im



a: R = H, b: R = CH₃



Verhalten von 1 gegenüber Hydrazin und seinen Derivaten im Vergleich zum unsubstituierten Benzocyclobutendion. Während aus dem Letzteren je nach den Reaktionsbedingungen und der Natur des eingesetzten Hydrazins entweder Bishydrazone oder Phthalazone gebildet werden,⁷ liefert 1 mit N,N-Dimethylhydrazin und Phenylhydrazin in Ether wiederum die Glyoxylsäurederivate 7a, b. Mit Hydrazinhydrochlorid in siedendem Ethanol wird jedoch das Phthalazon 9a in guter Ausbeute erhalten. Offenbar wird unter diesen Bedingungen primär das Monohydrazon 8a gebildet, das sich unter Säurekatalyse in 9a umlagert. Dementsprechend cyclisiert das Monohydrazon 8b² beim Erwärmen mit konz. Ameisensäure auf 100°C glatt zu 9b. Dieses ist auch sehr leicht direkt aus 1 mit Phenylhydrazin in Ethanol in Gegenwart von konz. Schwefelsäure zugänglich, wenn die für die Bildung von 8b angegebene kurze Reaktionszeit auf 2 h ausgedehnt wird.

Eine allgemeine Methode zur Darstellung von Phthalazonen besteht in der Umsetzung von Phthalaldehydsäure bzw. ihrer cyclischen Form des Hydroxyphthalids mit Hydrazinen.⁸ Analog entsteht 9b auch aus dem bekannten Phthalid 10² mit Phenylhydrazin in guter Ausbeute.

EXPERIMENTELLER TEIL

Aufnahme der Spektren: IR mit dem Perkin-Elmer Gerät 157 G, ¹H-NMR mit dem Varian Gerät A 60. Die angegebenen δ-Werte sind auf TMS als externen Standard bezogen.

3,4,5,6 - Tetrachlorphenyl-glyoxylsäure (2a)

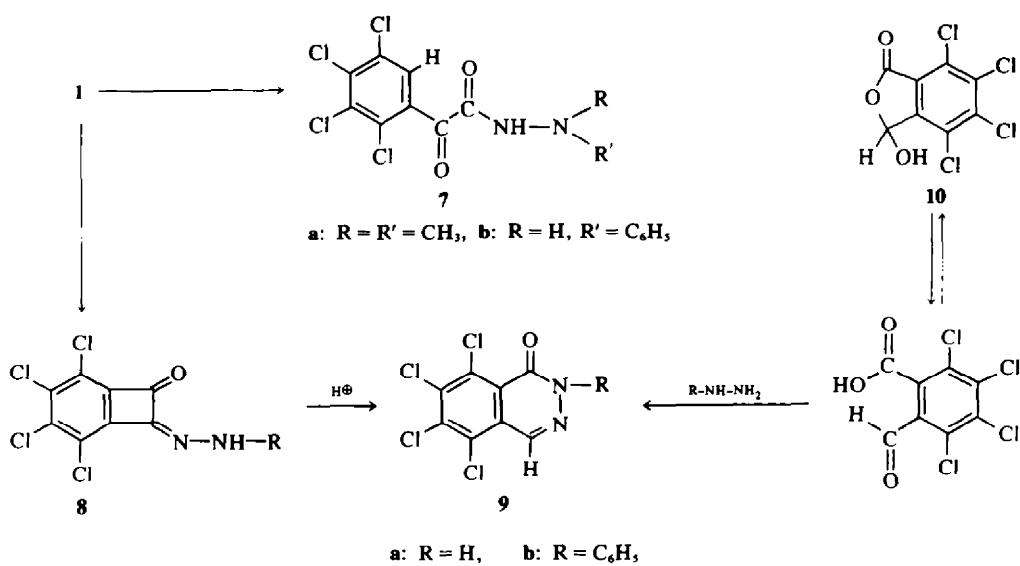
2.0 g (7.4 mmol) 1 werden in 20 ml Methanol suspendiert mit 20 ml 5-proz. Natronlauge 14 h bei Raumtemp. gerührt. Das dabei abgeschiedene Na-Salz wird 6 h mit konz. Salzsäure gerührt, worauf sich 1.4 g (66%) der Säure in farblosen Kristallen F. 110–112°C (aus CCl₄) isolieren lassen. IR (KBr) 1739, 1712 cm⁻¹ (CO); ¹H-NMR (CCl₄) 7.63 (aromat. H), 8.76 (OH); C₈H₄Cl₄O₂ (287.9) Ber. C, 33.37; H, 0.70; Cl, 49.25; Gef. C, 33.61; H, 1.05; Cl, 49.84.

3,4,5,6-Tetrachlorbenzoësäure (3)

500 mg (1.74 mmol) Säure 2a werden in 15 ml Eisessig und 5 ml 30-proz. Wasserstoffperoxyd 3 h bei Raumtemp. gerührt. Beim Eindampfen i. Vak. verbleiben 430 mg (92%) farblose Kristalle vom F. 191–194°C (aus Benzin 90–110°). Identifizierung durch IR-Spektrervergleich mit einem nach⁴ dargestellten Präparat.

3,4,5,6-Tetrachlorphenyl-glyoxylsäure-methylester (2b)

Zu 2.7 g (10 mmol) 1 in 75 ml absol. Methanol wird eine Suspension von 0.6 g (11 mmol) Natriummethylat in 30 ml absol. Methanol langsam unter Röhren zugetropft. Man röhrt noch 6 h



bei Raumtemp. engt die Lösung *i. Vak.* auf die Hälfte ein und fügt wenige Tropfen konz. Salzsäure zu. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Rohausb. 2.5 g (83%), farblose Kristalle F. 78°C (aus Benzin 50–70°). IR (KBr) 1698 cm⁻¹ (Ester-CO), 1745 (Keto-CO); ¹H-NMR (CCl₄) 7.65 (aromat. H), 3.88 (CH₃); C₉H₈Cl₄O₃ (301.9) Ber. C, 35.80; H, 1.34; Cl, 46.97; Gef. C, 35.82; H, 1.45; Cl, 46.90.

3,4,5,6 - Tetrachlorphenyl - glyoxylsäureamide (4) und -hydrazide (7)

2.7 g (10 mmol) **1** in 50 ml Ether werden allmählich mit 20 mmol Amin bzw. Hydrazin in 50 ml Ether (NH₃, CH₃NH₂ und C₂H₅NH₂ in konz. wässr. Lösung) versetzt und 6–14 h bei Raumtemp. gerührt. Die Produkte sind in Ether mehr oder weniger löslich. Vorhandene schwer lösliche Anteile werden abgesaugt und getrocknet. Die Etherlösung wird mit 2nHCl und Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und *i. Vak.* eingedampft. Die Rohprodukte werden durch Umkristallisation gereinigt. Analysenreine Substanzen (siehe Tabelle) sind farblos bzw. schwach gelb.

Amide **4f**, **h** und **k** aus 3,4,5,6-Tetrachlorphenylglyoxylsäure (**1**)

0.5 g (1.75 mmol) **1** werden in 10 ml Thionylchlorid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen *i. Vak.* wird mit je 1 ml Anilin, Diethylamin oder Morpholin in 10 ml Benzin (50–70°) versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. **4f** 0.60 g (96%) F. 162–163°C (aus Aceton), **4h** 0.41 g (69%). F. 69–70°C (aus Benzin 50–70°), **4k** 0.47 g (76%) F. 131–132°C (aus Benzin 50–70°).

3,4,5,6 - Tetrachlorphenyl - cyclohexylimino - glyoxylsäure - cyclohexylamid (**5**)

(a) aus dem Diketon **1**. 2.7 g (10 mmol) **1** werden mit 3.0 g (30 mmol) Cyclohexylamin in 100 ml Ether 14 h zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3.6 g (79%) Rohprodukt. (b) aus dem Säureamid **4e**. Analog mit 1.85 g (5 mmol) **4e** in 50 ml Ether und 1.5 g (15 mmol) Cyclohexylamin in 5 h. Rohausb. 2.1 g (93%). Farblose Kristalle F. 198°C (aus Aceton oder

Ethanol). –IR (KBr) 3250 cm⁻¹ (NH), 1649 (C=N), 1625 (C=O); C₂₀H₂₄Cl₄N₂O (450.2) Ber. C, 53.36; H, 5.37; Cl, 31.50; N, 6.22; Gef. C, 53.44; H, 5.33; Cl, 31.32; N, 6.20.

2 - (3,4,5,6 - Tetrachlor - phenyl - chinoxalin - 3 - on) (**6**)

(a) aus dem Diketon **1**. 0.2 g (0.7 mmol) **1** in 10 ml Methanol werden mit 0.1 g (0.9 mmol) *o*-Phenyldiamin in 1 ml 2nHCl 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wird das Produkt abgesaugt und mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Rohausb. 0.2 g (74%). (b) Aus der Säure **2a**. 1.0 g (3.5 mmol) **2a** und 0.38 g (3.5 mmol) *o*-Phenyldiamin werden 4 h in 20 ml Ethanol zum Sieden erhitzt. Gelbliche Nadeln F. 358°C (aus Ethanol). IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (C=O); C₁₄H₆Cl₄N₂O (360.4) Ber. C, 46.70; H, 1.68; Cl, 39.40; N, 7.78; Gef. C, 46.61; H, 1.95; Cl, 39.35; N, 7.90.

5,6,7,8 - Tetrachlor - phthalazon (**9a**)

3.5 g (13.0 mmol) **1** werden mit 7.8 g (13.0 mmol) Hydrazinhydrochlorid in 50 ml Ethanol 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen *i. Vak.* wird mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Aus der Etherlösung isoliert man 2.5 g (71%) Rohprodukt. Farblose Kristalle F. 270°C (aus Benzin 90–110°C/Chloroform). IR (KBr) 1670 cm⁻¹ (CO); ¹H-NMR (d₆DMSO) 7.2 (s, 1H); MS (bez. auf ³⁵Cl) m/e 282 (M⁺). C₈H₃Cl₄N₂O (283.9) Ber. C, 33.84; H, 0.71; Cl, 49.95; N, 9.87; Gef. C, 34.90; H, 1.17; Cl, 48.53; N, 9.52.

5,6,7,8 - Tetrachlor - 3 - phenyl - phthalazon (**9b**)

(a) aus dem Hydrazon **8b**. 0.9 g **8b** (2.5 mmol) werden in 10 ml konz. Ameisensäure 2 h bei 100°C gerührt. Nach Eiszugabe wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. 0.75 g (83%). (b) aus dem Diketon **1**. 2.0 g (7.4 mmol) **1** in 100 ml Ethanol werden mit 10 ml konz. H₂SO₄ und 1.7 g (1.6 mmol) frisch dest. Phenylhydrazin 2 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. 2.0 g (79%). (c) aus dem Phthalid **10**. 1.45 g (10 mmol) **10** werden mit 5 ml konz. H₂SO₄ und 1.1 g (10 mmol) Phenylhydrazin 2 h zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie (b). Rohausb. 1.5 g (83.5%). Farblose Kristalle F. 235–236°C (aus

Tabelle 1.

3,4,5,6-Tetrachlor-phenylglyoxylsäure-	Rohausb. %	F °C	IR(KBr) Amid C=O	[cm ⁻¹] Keto C=O	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse				
						C	H	Cl	N	
-amid 4a	84	225 ^a	1689	1718	C ₈ H ₃ Cl ₄ NO ₂ (286.9)	Ber. Gef.	33.49 33.38	1.05 1.26	49.42 49.46	4.88 4.84
-methylamid 4b	86	146 ^b	1660	1688	C ₉ H ₅ Cl ₄ NO ₂ (301.0)	Ber. Gef.	35.92 36.13	1.67 1.95	47.20 47.20	4.65 4.47
-ethylamid 4c	84	163–164 ^b	1662	1682	C ₁₀ H ₇ Cl ₄ NO ₂ (315.0)	Ber. Gef.	38.13 38.21	2.24 2.32	45.02 44.35	4.45 4.32
-tert.-butylamid 4d	84	120 ^c	1662	1682	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₄ NO ₂ (343.0)	Ber. Gef.	42.02 41.69	3.23 3.18	41.34 41.40	4.08 3.86
-cyclohexylamid 4e	84	170–171 ^d	1642	1697	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₄ NO ₂ (369.1)	Ber. Gef.	45.56 45.45	3.55 3.95	38.48 38.43	3.58 3.79
-anilid 4f	78	162–163 ^d	—	—	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₄ NO ₂ (363.0)	Ber. Gef.	46.32 46.33	1.94 1.99	39.06 39.10	3.86 3.79
-dimethylamid 4g	77	95 ^b	1635	1670	C ₁₀ H ₇ Cl ₄ NO ₂ (315.0)	Ber. Gef.	38.13 38.12	2.24 2.23	45.02 45.00	4.45 4.33
-diethylamid 4h	72	69–70 ^c	1645	1692	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₄ NO ₂ (343.0)	Ber. Gef.	42.02 41.78	3.23 3.59	41.34 41.22	4.08 4.03
-dicyclohexylamid 4i	88	216–218 ^d	1635	1688	C ₂₀ H ₂₃ Cl ₄ NO ₂ (451.2)	Ber. Gef.	— —	— —	31.45 31.00	3.10 2.88
-morpholid 4k	60	131–132 ^c	1642	1689	C ₁₂ H ₉ Cl ₄ NO ₃ (357.0)	Ber. Gef.	40.37 40.24	2.54 2.82	39.73 39.88	3.92 4.00
-N,N-dimethylhydrazid 7a	75	142–143 ^b	1665	1715	C ₁₀ H ₈ Cl ₄ N ₂ O ₂ (330.0)	Ber. Gef.	36.40 36.35	2.44 2.42	42.97 43.20	8.49 8.54
-phenylhydrazid 7b	82	175–178 ^c	1662	1698	C ₁₄ H ₈ Cl ₄ N ₂ O ₂ (378.0)	Ber. Gef.	— —	— —	37.51 37.61	7.41 7.27

^a Aus Benzol.

^b Aus Benzin (90–110°C).

^c Aus Benzin (50–70°C).

^d Aus Aceton.

^e Aus Tetrachlorkohlenstoff.

Dioxan). IR (KBr) 1659 cm⁻¹ (CO);⁹ -UV (Dioxan) λ_{max} (log ε) 257 (4.60), 340 (4.00), 360 (3.95); MS (bez. auf ³⁵Cl) m/e 358 (M⁺); C₁₄H₆Cl₄N₂O (360.0) Ber. C, 46.71; H, 1.68; N, 7.78; Gef. C, 46.58; H, 2.30; N, 7.34.

Danksagung—Wir danken dem Fonds der Chemie für finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

- ¹M. P. Cava, D. R. Napier und R. H. Pohl, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2076 (1963).
- ²A. Roedig, R. Helm, G. Bonse und R. Kohlhaupt, *Chem. Ber.* **104**, 3393 (1971).
- ³M. A. F. Holleman, *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **23**, 170 (1904).
- ⁴E. T. McBee, W. R. Diveley und J. E. Burch, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 385 (1955).
- ⁵L. Skattebøl und J. D. Roberts, *Ibid.* **80**, 4085 (1958); A. T. Blomquist und E. A. LaLancette, *Ibid.* **84**, 220 (1962).
- ⁶H. D. Scharf, W. Droste und R. Liebig, *Angew. Chem.* **80**, 194 (1968).
- ⁷R. P. Stein, Ph.D.diss., The Ohio State Univ. (1963).
- ⁸R. N. Castle, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. **27**, S. 377 u.f. Wiley, New York (1973).
- ⁹vgl. Phthalazon IR (CO) 1658 cm⁻¹. M. Schmidt, A. Bauer und H. Rampf, *Angew. Chem.* **70**, 399 (1958).