

GÜNTER KRESZE und RUDOLF ALBRECHT

Heterocyclen durch Diensynthese

Dienophile Azomethine und deren Dienaddukte

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 5. September 1963)

Die *N*-Arylsulfonyl-imine des Chlorals und Fluorals lassen sich bei Diensynthesen als dienophile Komponente einsetzen und geben Tetrahydropyridin-Derivate.

Über die Verwendung von heteroatomhaltigen Dienophilen bei der Diels-Alder-Reaktion wurde jüngst zusammenfassend berichtet¹⁾. Wir selbst haben seit einiger Zeit Nitroso- und *N*-Sulfinyl-Verbindungen mit verschiedenen Dienen zu Derivaten des 3.6-Dihydro-1.2-oxazins bzw. -1.2-thiazins umgesetzt²⁾. Untersuchungen über die Stereochemie dieser Verbindungen, speziell über die Konfiguration am N-Atom, führten uns zur Frage, ob Diensynthesen mit einem >C=N -System, wie es in Azomethinen vorliegt, möglich sind. Eine solche Synthese sollte stereospezifisch zu *N*-substituierten Tetrahydropyridin-Derivaten führen.

Nun sind zwar Diensynthesen mit >C=N -Dienophilen schon zahlreich durchgeführt worden, doch stellen die Endprodukte bei Verwendung von Cyanverbindungen³⁾, Oximen⁴⁾, Chloriminen⁵⁾ oder dem Chlormethyl-diäthyl-amin⁶⁾ Pyridinderivate bzw. am N-Atom unsubstituierte Dihydropyridine oder cyclische quartäre Ammoniumsalze dar. Ein einfaches *N*-substituiertes Tetrahydropyridin-Derivat als Produkt einer Diensynthese ist unseres Wissens bis jetzt nur in der von K. ALDER⁷⁾ beschriebenen Reaktion von Butadien mit Anilinomaleinsäure-dimethylester, der dabei in der tautomeren Form reagiert, erhalten worden.

Azomethine oder Analoge, die eine reichliche Auswahl an Dienophilen bieten würden, sind noch nicht mit Erfolg mit Dienen umgesetzt worden. Da die Reaktivität von Dienophilen mit zunehmender Elektronenverarmung des Doppelbindungssystems steigt, sollten geeignet substituierte Azomethine, z. B. mit einer dem N-Atom benachbarten Sulfonylgruppe, verstärkten dienophilen Charakter besitzen. Solche *N*-Sulfonyl-imine, die uns durch die vorstehend beschriebenen Versuche⁸⁾ zugänglich waren, setzten wir bei Diels-Alder-Reaktionen ein. Die *N*-Benzalderivate der Sulfonamide erwiesen sich jedoch als reaktionsträge: *N*-Benzal-*p*-chlor-benzolsulfonamid zeigt beim Kochen in Benzol während 20 Stdn. keine Reaktion mit Dimethylbutadien, Cyclopentadien oder Cyclohexadien, *N*-[*p*-Nitro-benzal]*p*-toluolsulfonamid, das von den

1) S. B. NEEDLEMAN und M. C. CHANG KUO, Chem. Reviews **62**, 405 [1962].

2) a) G. KRESZE und G. SCHULZ, Tetrahedron [London] **12**, 7 [1961]. b) G. KRESZE und Mitarbeiter, Angew. Chem. **74**, 135 [1962].

3) K. ALDER, Experientia, Suppl. **2**, 86 [1955]; G. J. JANZ und W. J. H. McCULLOCH, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3014 [1955].

4) H. AUS DER FÜNTE, Dissertat. Köln 1956.

5) M. L. TAMAYO, Festschrift Arthur Stoll, Birkhäuser Verlag, Basel [1957], S. 220–226 und Bull. Soc. chim. France, **1958**, 1331.

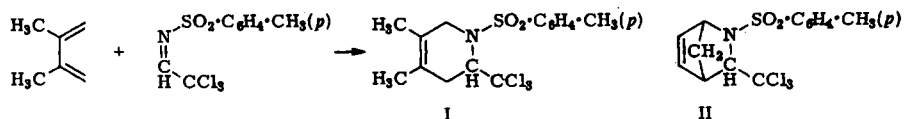
6) H. BÖHME, K. HARTKE und A. MÜLLER, Chem. Ber. **96**, 607 [1963].

7) In „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, S. 355, Verlag Chemie, Berlin 1943.

8) R. ALBRECHT, G. KRESZE und B. MLAKAR, Chem. Ber. **97**, 483 [1964] (vorstehend).

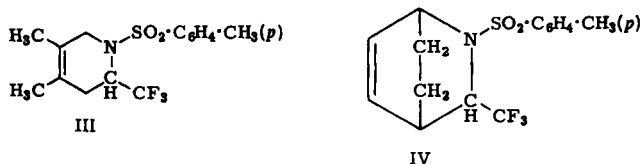
N-Benzal-sulfonamiden am reaktivsten sein sollte, wird nach achtstündigem Kochen mit Dimethylbutadien in Benzol unverändert zurückgehalten.

Erst die noch stärkere Aktivierung der C=N-Bindung im Chloralderivat *N*-Trichloräthyliden-*p*-toluolsulfonamid erlaubt eine Addition: durch mehrstündiges Kochen mit Dimethylbutadien oder Cyclopentadien lassen sich die entsprechenden Addukte I bzw. II darstellen:



Für die Bildung des Addukts mit Cyclohexadien reichte jedoch die Reaktivität des *N*-Trichloräthyliden-*p*-toluolsulfonamids nicht aus. Daher setzten wir die entsprechende Trifluorverbindung ein, bei der der induktive Effekt größer und eine sterische Hinderung weniger stark wirksam sein sollten, so daß ein noch ausgeprägter dienophiler Charakter zu erwarten ist.

Mit *N*-Trifluoräthyliden-*p*-toluolsulfonamid gelang nicht nur Addition an Dimethylbutadien, sondern auch an das reaktionsträgere Cyclohexadien unter Bildung der Addukte III bzw. IV.



Daß tatsächlich 1,4-Additionen an die Diene erfolgen, geht einmal aus der Bildung eines Phenylazidadduktes aus dem Cyclopentadien-Addukt II hervor, zum anderen aus den IR-Spektren *): Bei der prinzipiell möglichen 1,2-Addition unter Vierringbildung müßte in den Dimethylbutadien-Addukten das Strukturelement $\text{H}_3\text{C}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}_2$ eine Absorption bei $890/\text{cm}$ ($=\text{CH}_2$ -Wagging) bewirken. I wie III zeigen jedoch keine Absorption zwischen 870 und $915/\text{cm}$.

Da *N*-Trifluoräthyliden-*p*-toluolsulfonamid sich nicht nach I. c. ⁸⁾ darstellen ließ, wurde eine Wasserabspaltung aus $(p)\text{H}_3\text{C}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{OH})\text{CF}_3$ versucht und im Zusammenhang damit Eliminierungsreaktionen bei analogen Verbindungen untersucht. Aus dem entsprechenden Chloralderivat $(p)\text{H}_3\text{C}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{OH})\text{CCl}_3$ ist eine Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel möglich. Mit Phosphorpentoxid sind etwa 20 Stdn. zur vollständigen Eliminierung erforderlich, mit Thionylchlorid dagegen 45 Min., wobei das Produkt allerdings unrein und schwer zu reinigen anfällt.

Bei $(p)\text{H}_3\text{C}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{CCl}_3$ (aus Äthanol und *N*-[*p*-Toluolsulfonyl]-chloralimin) erfolgt sehr leicht Äthanolabspaltung. Durch Erhitzen auf 260° i. Vak. und anschließende Destillation erhält man das sehr reine Azomethin.

Aus $(p)\text{H}_3\text{C}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{OH})\text{CF}_3$ (aus *N*-Sulfonyl-*p*-toluolsulfonamid und Fluoralhydrat) entstand jedoch sowohl mit P_2O_5 als auch mit SOCl_2 stets $(p)\text{H}_3\text{C}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHCF}_3$.

*) Die IR-Spektren sollen in der DMS-Kartei (Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Butterworths Scientific Publications, London W. C. 2) veröffentlicht werden.

Daher wurde hier mit Acetanhydrid das *O*-Acetyl-Derivat dargestellt; dessen Pyrolyse unter Abspaltung von Essigsäure lieferte das gewünschte $(p)H_3C \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot N : CH \cdot CF_3$.

Durch Kochen dieser Verbindung mit Essigsäure erhält man das Ausgangsprodukt zurück, mit Wasser die Hydroxyverbindung.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-[p-Toluolsulfonyl]-4.5-dimethyl-2-trichlormethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyridin (I): 2.0 g *N*-Trichloräthyliden-*p*-toluolsulfonamid und 0.80 g *Dimethylbutadien* wurden in 5 ccm Benzol 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des Benzols blieb ein feinkristallines farbloses Produkt zurück. Aus Äthanol Schmp. 136.5–138°. Ausb. 2.4 g (94% d. Th.).

$C_{15}H_{18}Cl_3NO_2S$ (382.8) Ber. C 47.07 H 4.74 Cl 27.79 N 3.66 S 8.38
Gef. C 47.45 H 4.75 Cl 27.13 N 3.40 S 8.16

1-[p-Toluolsulfonyl]-4.5-dimethyl-2-trifluormethyl-1.2.3.6-tetrahydropyridin (III): 2.2 g *N*-Trifluoräthyliden-*p*-toluolsulfonamid und 0.90 g *Dimethylbutadien* wurden in 5 ccm absol. Benzol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel abgesaugt und der Rückstand aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Nach 2maligem Umkristallisieren Schmp. 103°. Ausb. 2.8 g (96% d. Th.).

$C_{15}H_{18}F_3NO_2S$ (333.4) Ber. F 17.10 N 4.20 S 9.62 Gef. F 17.60 N 4.41 S 9.31

2-[p-Toluolsulfonyl]-3-trichlormethyl-2-aza-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5) (II): 3.0 g *N*-Trichloräthyliden-*p*-toluolsulfonamid und 0.80 g *Cyclopentadien* wurden in 10 ccm Benzol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des Lösungsmittels hinterblieb ein Öl, das nach Entfärben mit Aktivkohle aus Äthanol kristallin erhalten wurde. Farblose Täfelchen, Schmp. 133.5°. Löslich in Aceton (5 g/100 ccm), schwer löslich in Äthanol und Äther, unlöslich in Wasser. Ausb. 3.4 g (93% d. Th.).

$C_{14}H_{14}Cl_3NO_2S$ (366.7) Ber. C 45.86 H 3.85 Cl 29.00 N 3.84 S 8.74
Gef. C 46.19 H 4.18 Cl 29.04 N 3.73 S 8.76

Addukt mit Phenylazid: 0.10 g vorstehender Verbindung und 0.35 g *Phenylazid* wurden in 5 ccm Benzol gelöst und bei Raumtemperatur stehengelassen. Im Laufe mehrerer Tage kristallisierten 0.30 g des Adduktes aus; nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton/Dioxan Schmp. 206° (Zers.).

$C_{20}H_{19}Cl_3N_4O_2S$ (485.8) Ber. C 49.45 H 3.94 N 11.53 S 6.60
Gef. C 49.68 H 4.38 N 11.68 S 6.76

2-[p-Toluolsulfonyl]-3-trifluormethyl-2-aza-bicyclo-[2.2.2]-octen-(5) (IV): 3.2 g *N*-Trifluoräthyliden-*p*-toluolsulfonamid und 1.1 g *Cyclohexadien* wurden in 7 ccm absol. Benzol 7½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgesaugt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 90°. Ausb. 4.0 g. (95% d. Th.).

$C_{15}H_{16}F_3NO_2S$ (331.4) Ber. F 17.21 N 4.23 S 9.68 Gef. F 17.1–17.6 N 4.38 S 9.79

N-Trichloräthyliden-*p*-toluolsulfonamid

a) 17.5 g *1.1.1-Trichlor-2-[p-toluolsulfonylamino]-2-hydroxy-äthan*⁸⁾ und 16 g P_2O_5 wurden in 150 ccm absol. Xylol oder Benzol 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, vom P_2O_5 dekantiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 11.5 g (70% d. Th.) Rohprodukt, das durch Destillation gereinigt wurde.

b) 31.8 g *1.1.1-Trichlor-2-[p-toluolsulfonylamino]-2-hydroxy-äthan*⁸⁾ und 11.9 g $SOCl_2$ in 100 ccm absol. Benzol wurden 45 Min. unter Rückfluß erhitzt, überschüss. $SOCl_2$ und das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 21.1 g (70% d. Th.).

c) *1.1.1-Trichlor-2-[p-toluolsulfonylamino]-2-äthoxy-äthan* wurde im Wasserstrahlvak. im Metallbad langsam bis auf 260° erhitzt und der Rückstand im Hochvak. destilliert. Ausb. quantitativ.

Die erhaltenen Produkte erwiesen sich mit dem in l. c.⁸⁾ beschriebenen als identisch.

N-Trifluoräthyliden-p-toluolsulfonamid: 24.0 g *Trifluoroacetaldehydhydrat* wurden unter Rühren und guter Kühlung zu einer Lösung von 44.0 g *N-Sulfinyl-p-toluolsulfonamid* in 120 ccm absol. Benzol getropft⁸⁾, wobei ein Niederschlag ausfiel. Anschließend wurde 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei starke SO₂-Entwicklung eintrat. Absaugen des Lösungsmittels lieferte 36.8 g rohes *1.1.1-Trifluor-2-hydroxy-2-[p-toluolsulfonylamino]-äthan*. 7.30 g dieses Rohproduktes wurden in 16.2 g *Acetanhydrid* gegeben und mit einer Spur konz. Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch erwärmte sich dabei stark. Es wurde noch 3 Min. zum Sieden erhitzt, dann zur Trockne eingedunstet. 10 g des rohen Acetats wurden 2mal i. Vak. bei einer Badtemperatur bis 160° destilliert, wobei 3.2 g *N-Trifluoräthyliden-p-toluolsulfonamid* übergingen, Siedebereich 110–130°/0.1 Torr, Schmp. 61°. Wegen der großen Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Substanz wurde auf eine Elementaranalyse verzichtet.

1.1.1-Trifluor-2-[p-toluolsulfonylamino]-2-acetoxy-äthan: 1.25 g *N-Trifluoräthyliden-p-toluolsulfonamid* und 0.30 g *Essigsäure* wurden in 2 ccm Benzol aufgekocht. Beim Erkalten kristallisierte das *O-Acetyl-Derivat* aus. Schmp. 120–122° (Äthanol/Petroläther).

C₁₁H₁₂F₃NO₄S (311.3) Ber. N 4.47 Gef. N 4.57

1.1.1-Trifluor-2-[p-toluolsulfonylamino]-2-hydroxy-äthan: 0.2 g *N-Trifluoräthyliden-p-toluolsulfonamid* wurden in siedendem Benzol gelöst und mit einem Tropfen *Wasser* versetzt. Nach dem Abkühlen kristallisierte das Produkt mit Schmp. 128° aus.

C₉H₁₀F₃NO₃S (269.3) Ber. F 21.17 N 5.20 S 11.91 Gef. F 21.0 N 5.29 S 12.61
