

Über die Eignung von 5-Imino- Δ^1 -1,2,4-triazolin-3-onen und 3,5-Bisimino- Δ^1 -1,2,4-triazolinen als Dienophile

Rainer Sunderdiek * und Gerwalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
D-3300 Braunschweig, Beethovenstraße 55

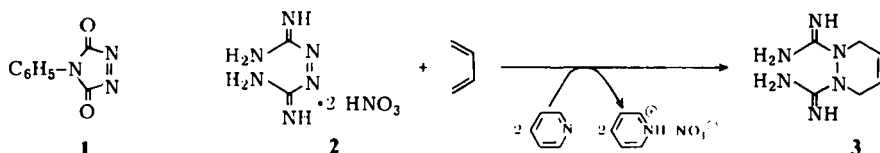
Eingegangen am 5. Oktober 1973

Die Triazoline **5** und **8** sowie das Triazol **14** reagieren im Gegensatz zu **1** mit 1,3-Dienen nicht spontan zu 1,4-Addukten, sondern erst in Gegenwart von 2 Moläquiv. Bortrifluorid-Ätherat. Die Triazoline **8** geben mit Cyclopentadien keine 1,4-Addukte.

Usability of 5-Imino- Δ^1 -1,2,4-triazoline-3-ones and 3,5-Bisimino- Δ^1 -1,2,4-triazolines as Dienophiles

Whereas the triazoline **1** reacts spontaneously with 1,3-dienes to form 1,4-adducts, the reaction with the triazolines **5** and **8** and the triazole **14** requires the presence of two mole equivalents of boron trifluoride etherate. The triazolines **8** undergo no reaction with cyclopentadiene.

Im Jahre 1967 wurde erstmals über den Einsatz cyclischer Azobisacylverbindungen in Form des Triazolins **1** in der 1,4-Addition mit 1,3-Dienen berichtet¹⁾; **1** erwies sich als das potenteste Dienophil in dieser Reihe²⁾. 1952 haben *McKenzie* und Mitarbb.³⁾ Azobisformamidin **2** mit Butadien umzusetzen versucht und führten das anfängliche Nichtgelingen auf die Salzbildung mit der bei der Oxidation zu **2** verwendeten Salpetersäure zurück. Nach Zugabe von 2 Moläquiv. Pyridin konnten sie nach 12 Tagen 99% des Diels-Alder-Produkts **3** isolieren.

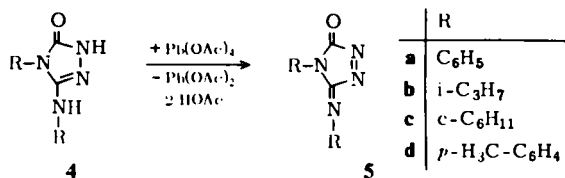


Die folgenden Untersuchungen sollten zeigen, wie sich der Ersatz einer oder beider Acylfunktionen in cyclischen Azoverbindungen vom Typ **1** durch die schwächer elektrophile ($\text{C}=\text{N}-\text{R}$)-Gruppe auswirkt. Die durch Oxidation mit Bleitetraacetat aus den Triazolinen **4** in situ erzeugten Azoverbindungen **5** zeigten keine Bereitschaft, mit 1,3-Dienen zu reagieren; selbst nach mehrstündigem Stehenlassen war die durch **5** hervorgerufene intensive Färbung der Lösung nicht verschwunden. Die eventuelle Verhinderung der Reaktion durch die bei der Oxidation mit Bleitetraacetat entstandene

¹⁾ R. C. Cookson, S. S. H. Gilani und I. D. R. Stevens, J. Chem. Soc. C 1967, 1905.

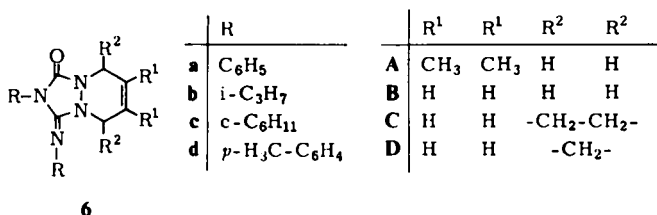
²⁾ J. Sauer und B. Schröder, Angew. Chem. 77, 736 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 711 (1965).

³⁾ J. C. J. McKenzie, A. Rodgman und G. F. Wright, J. Org. Chem. 17, 1660 (1952).



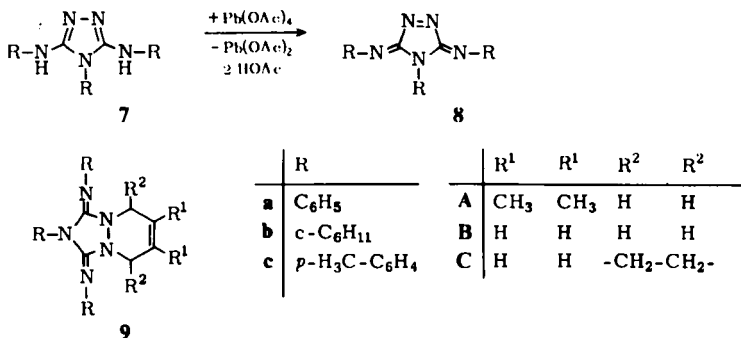
Essigsäure schied aus, da hier die Zugabe von 2 Moläquivv. wasserfreiem Pyridin keinen erkennbaren Erfolg zeigte. Lediglich in Gegenwart von 2 Moläquivv. Bortrifluorid-Ätherat verschwand die Färbung der Lösung augenblicklich.

Mit **4a** und 2,3-Dimethyl-1,3-butadien konnte das Diels-Alder-Produkt **6aA** nach Aufarbeitung in 75proz. Ausbeute erhalten werden. Die Ausdehnung auf andere Beispiele ergab mit den Triazolinen **4a, b, c, d** und vier ausgewählten Dienen (Butadien, 2,3-Dimethyl-1,3-butadien, 1,3-Cyclohexadien und Cyclopentadien) die Produkte **6aA–6dD**.



Die IR-Spektren der Verbindungen **6** zeigen durch die erschwerte Anregung der C=O- und der C=N-Valenzschwingung gegenüber **4** eine Verschiebung der letzteren um ca. 60 cm⁻¹ nach höheren Frequenzen, im NH-Bereich dagegen keinerlei Absorption. Mit Cyclopentadien wurden die entsprechenden Addukte **6aD–6dD** erst nach Variation der sonst üblichen Bedingungen und auch dann nur in geringerer Ausbeute gefaßt, was wohl mit der geringen Dienophilie von **5** zu begründen ist. Auch mit dem viel reaktionsfreudigeren **1** und Cyclopentadien konnten nur geringere Ausbeuten als mit anderen Dienen erzielt werden¹⁾.

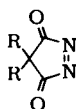
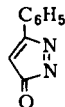
Auch die aus den 3,5-Bisamino-1,2,4-triazolen **7** nach Oxidation erhältlichen 3,5-Bisimino- Δ^1 -1,2,4-triazoline **8** ergaben unter den gleichen Reaktionsbedingungen die Diels-Alder-Addukte **9aA–9cC**.



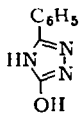
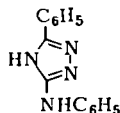
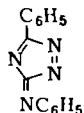
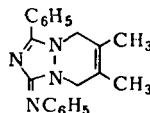
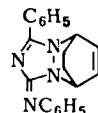
Die Substanzen **9aA**–**9cC** sind basisch genug, um gut kristallisierende Salze zu bilden. Daher sind die Ansätze vor dem Aufarbeiten durch Auswaschen gut von der entstandenen Essigsäure zu befreien. Beide Triazolone, sowohl **5** als auch **8**, sind nur bei entsprechender Katalyse als gut brauchbare Dienophile anzusprechen und in der Reaktivität **1** deutlich unterlegen.

Aus Cyclopentadien und **8** konnten trotz mehrfacher Versuche keine Addukte erhalten werden. Dies ist wohl mit der noch geringeren Dienophilie von **8** gegenüber **5** begründbar.

Während die Δ^1 -Pyrazolin-3,5-dione **10** mit Cyclopentadien reagieren⁴⁾, gibt das 5-Phenylpyrazol-3-on (**11**) kein Addukt mehr mit dem genannten Dien⁵⁾.

**10****11**

Auch mit dem 5-Imino-1,2,4-triazol **14**, das durch Oxidation aus **13** zugänglich ist, ließen sich in Gegenwart von BF_3 -Ätherat zwei Addukte **15a, b** erzielen.

**12****13****14****15a****15b**

12, das 5-Hydroxy-Derivat von **13**, ist schon zu Dien-Additionen verwendet worden⁶⁾.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström Block, unkorrigiert. IR-Spektren: Hilger & Watts Modell 1200.

Allgemeine Darstellung der 3-Alkyl(aryl)imino-2,3,5,8-tetrahydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazin-1-one **6aA**–**6dD** und 1,3-Bis[alkyl(aryl)imino]-2,3,5,8-tetrahydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine **9aA**–**9cC** (Tab. 1)

I. 10 mmol **4** bzw. **7** werden in 100 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 suspendiert, 20 mmol BF_3 -Ätherat (frisch destilliert) und 11 mmol der entsprechenden flüssigen 1,3-Diene zugegeben (bzw. gasförmiges Butadien eingeleitet). Danach wird auf 5°C gekühlt und unter Rühren 10 mmol Bleitetraacetat, in 30 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst, so zugetropft, daß die durch **5** bzw. **8** bedingte Färbung der Lösung gerade verschwindet. Danach wird noch 1 h bei Raumtemp. nachgerührt.

a) Der Ansatz wird auf ein Drittel eingengt, auf eine Säule von 20 g neutralem Al_2O_3 (Merck, Akt.-St. II–III) gegeben und nach Einsickern 2 mal mit je 50 ml CH_2Cl_2 eluiert. Das Eluat wird eingengt und der Rückstand mit Petroläther zur Kristallisation gebracht.

b) Das ausgefallene Blei(II)-acetat wird abfiltriert und das Filtrat mit 50 ml 1 N NaOH, der 0.5 g Kaliumnatriumtartrat beigelegt sind, geschüttelt. Die organische Phase wird 2–3 mal mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Petroläther oder Methanol zur Kristallisation gebracht.

⁴⁾ B. T. Gillis und R. Izydore, J. Org. Chem. **34**, 3181 (1969).

⁵⁾ B. T. Gillis und R. Weinkam, J. Org. Chem. **32**, 3321 (1967).

⁶⁾ B. T. Gillis und J. G. Dain, J. Org. Chem. **36**, 518 (1971).

Tab. 2. Diels-Alder-Addukte **9aA**—**9cC**

	-2,3,5,8-tetrahydro-1 <i>H</i> - [1,2,4]triazolo[1,2- <i>g</i>]pyridazin	Meth.	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N	IR (KBr) (cm ⁻¹)
9aA	6,7-Dimethyl-2-phenyl- 1,3-bis(phenylimino)-	Ib	67	203—205°C (Methanol)	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ (407.5)	Ber. 76.63 Gef. 76.41	6.18 6.13	17.19 17.05	1640 (C=N)
9aB	2-Phenyl-1,3-bis(phenyl- imino)-	Ib	66	189—191°C (Methanol)	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ (379.5)	Ber. 75.97 Gef. 75.64	5.58 5.80	18.46 18.15	1660 (C=N)
9aC	2-Phenyl-1,3-bis(phenyl- imino)-5,8-äthano-	Ib	74	179—180°C (Methanol)	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ (405.5)	Ber. 77.01 Gef. 77.21	5.72 5.79	17.27 17.01	1660 (C=N)
9bA	2-Cyclohexyl-1,3-bis- (cyclohexylimino)-6,7- dimethyl-	Ic	61	142—143°C (Methanol)	C ₂₆ H ₄₃ N ₅ (425.7)	Ber. 73.37 Gef. 73.40	10.18 9.73	16.45 16.63	1650 (C=N)
9bB	2-Cyclohexyl-1,3-bis- (cyclohexylimino)-	Ic	56	121—123°C (Methanol)	C ₂₄ H ₃₀ N ₅ (397.6)	Ber. 72.50 Gef. 72.47	9.89 9.59	17.61 17.47	1630 (C=N)
9bC	2-Cyclohexyl-1,3-bis- (cyclohexylimino)- 5,8-äthano-	Ic	75	123—125°C (Methanol)	C ₂₆ H ₄₁ N ₅ (423.7)	Ber. 73.71 Gef. 73.77	9.75 9.49	16.53 16.51	1670 (C=N)
9cA	6,7-Dimethyl-2-(<i>p</i> -tolyl)- 1,3-bis(<i>p</i> -tolylimino)-	Ia	56	190—192°C (Äthanol/H ₂ O)	C ₂₉ H ₃₁ N ₅ (449.6)	Ber. 77.48 Gef. 77.55	6.95 6.60	15.78 15.78	1650 (C=N)
9cB	2-(<i>p</i> -Tolyl)-1,3-bis(<i>p</i> - tolylimino)-	Ib	56	166—168°C (Methanol)	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ (421.6)	Ber. 76.93 Gef. 77.36	6.46 6.24	16.61 16.44	1650 (C=N)
9cC	2-(<i>p</i> -Tolyl)-1,3-bis(<i>p</i> -tolyl- imino)-5,8-äthano-	Ib	75	185—187°C (Methanol)	C ₂₉ H ₂₉ N ₅ (447.6)	Ber. 77.82 Gef. 77.72	6.53 6.34	15.65 15.55	1640 (C=N)

c) Der Ansatz wird wie bei b) beschrieben behandelt, die organische Phase zusätzlich noch über eine Säule von 15 g neutralem Aluminiumoxid, überschichtet mit weiteren 5 g basischem Al_2O_3 (Merck, Akt.-St. II–III), eluiert, 2 mal mit je 30 ml CH_2Cl_2 nachgewaschen und das Filtrat eingengt.

II. 10 mmol **4** werden in 100 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 suspendiert, der Ansatz auf 5°C gekühlt und unter Rühren 10 mmol Bleitetraacetat, in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst, zügig zugetropft. Anschließend werden 10 mmol über eine Kolonne frisch dest. Cyclopentadien zugesetzt und danach 20 mmol Bortrifluorid-Ätherat in 10 ml CH_2Cl_2 zugetropft, bis die durch **5** bedingte Färbung der Lösung verschwunden ist. Aufarbeitung nach Ic).

6,7-Dimethyl-3-phenyl-1-phenylimino-5,8-dihydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazin (15a): Aus 1.18 g (5 mmol) **13**⁷⁾, 1.40 g BF_3 -Ätherat, 0.50 g 2,3 Dimethylbutadien und 2.22 g Bleitetraacetat, Methode Ic. Schmp. $146-148^\circ\text{C}$ (Methanol), Ausb. 0.70 g (44%). — IR (KBr): 1580, 1630 cm^{-1} (C=N).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$ (316.4) Ber. C 75.92 H 6.37 N 17.71 Gef. C 75.97 H 6.33 N 17.52

3-Phenyl-1-phenylimino-5,8-dihydro-1H-5,8-äthano[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazin (15b): Mengenverhältnisse wie oben, 0.40 g Cyclohexadien, Methode Ic. Schmp. $128-130^\circ\text{C}$ (Methanol), Ausb. 0.80 g (51%). — IR (KBr): 1590, 1630 cm^{-1} (C=N).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (314.4) Ber. C 76.41 H 5.77 N 17.82 Gef. C 76.86 H 5.72 N 18.17

⁷⁾ H. Gehlen und E. Benatzky, Liebigs Ann. Chem. **615**, 60 (1958).

[370/73]