

Nucleophile Singulett-Carbene in der [4 + 1]-Cycloaddition mit 1,2,4,5-Tetrazinen: Eine neue Isopyrazol-Synthese

Christian Gerninghaus, Andreas Kümmell und Gunther Seitz*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, W-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 12. August 1992

Key Words: Singlet carbenes / [4 + 1] Cycloadditions / Isopyrazoles / Diels-Alder reactions / [4 + 2] Cycloreversion

Nucleophilic Singlet Carbenes in the [4 + 1] Cycloaddition with 1,2,4,5-Tetrazines: a New Synthesis of Isopyrazoles

A series of 3,6-disubstituted 1,2,4,5-tetrazines **6**, including C_6H_5 , SCH_3 , SO_2CH_3 , $N(CH_3)_2$, CF_3 , CO_2CH_3 groups, has been submitted to [4 + 1] cycloaddition with the nucleophilic singlet carbenes **4**, **15**, and **20**, which are generated from the precursors **1**, **11** and **19**, resp. In all cases isopyrazoles (4*H*-pyrazoles) **9**, **10**, **18**, and **21** are isolated in good yields. They are formed in a two-step reaction sequence with the [4 + 1] cycloadducts of type **8** as intermediates which eliminate nitrogen

by subsequent [4 + 2] cycloreversion. The acceptor-substituted isopyrazole **9e** is characterized as an electron-deficient diene by some Diels-Alder reactions with inverse electron demand leading to the expected azo-bridged cycloadducts **23**, **25**, **27**, **29**, and **31** without acid catalysis or application of higher pressure. With cyclooctyne (**32**), the [4 + 2] cycloaddition is followed by a [4 + 2] cycloreversion with formation of the cyclopentacyclooctene **34**.

[4 + 1]-Cycloadditionen nucleophiler Carbene an verschiedene Diene und Heterodiene sind bekannt^[1–3], wurden aber auf *cyclische Diazadiene* bisher selten angewandt. Die ungewöhnliche Reaktivität unterschiedlich substituierter 1,2,4,5-Tetrazine und 1,2,4-Triazine gegenüber den Carben-ähnlichen Isonitrilen, die in einer Kaskade aus [4 + 1]-Cycloaddition, [4 + 2]-Cycloreversion und 1,5-Wasserstoffverschiebung zu entsprechenden Pyrazolen bzw. Pyrrolen führt^[4–6], ließ analoges Reaktionsverhalten auch für eine Reihe nucleophiler Carbene erwarten.

Wir berichten hier über [4 + 1]-Cycloadditionen nucleophiler Singulettcarbene aus unterschiedlichen Carbenquellen mit dem in verschiedenen Tetrazinen *s-cis*-fixiertem Diazadiensystem und beschreiben einen neuen Syntheseweg zu substituierten Isopyrazolen^[7] und deren Einsatz in [4 + 2]-Cycloadditionen.

Zur Gewinnung von bisher unbekanntem Isopyrazol-4-on-Ketalen den Typs **9** wählten wir das Norbornadien **1**^[1] als Ausgangsprodukt. Durch Thermolyse in wasserfreiem Chlorbenzol entsteht daraus in guter Ausbeute das stark nucleophile Dimethoxycarben (**4**), das sich in der Regel quantitativ an das Diazadiensystem der Tetrazine **6a–f** addiert, kenntlich an der auftretenden Gasentwicklung und am Verblässen der intensiv roten Farbe der Tetrazine.

Wir nehmen an, daß primär [4 + 1]-Cycloaddition zum instabilen Tetraazanorbornadienonketal **8** stattfindet.

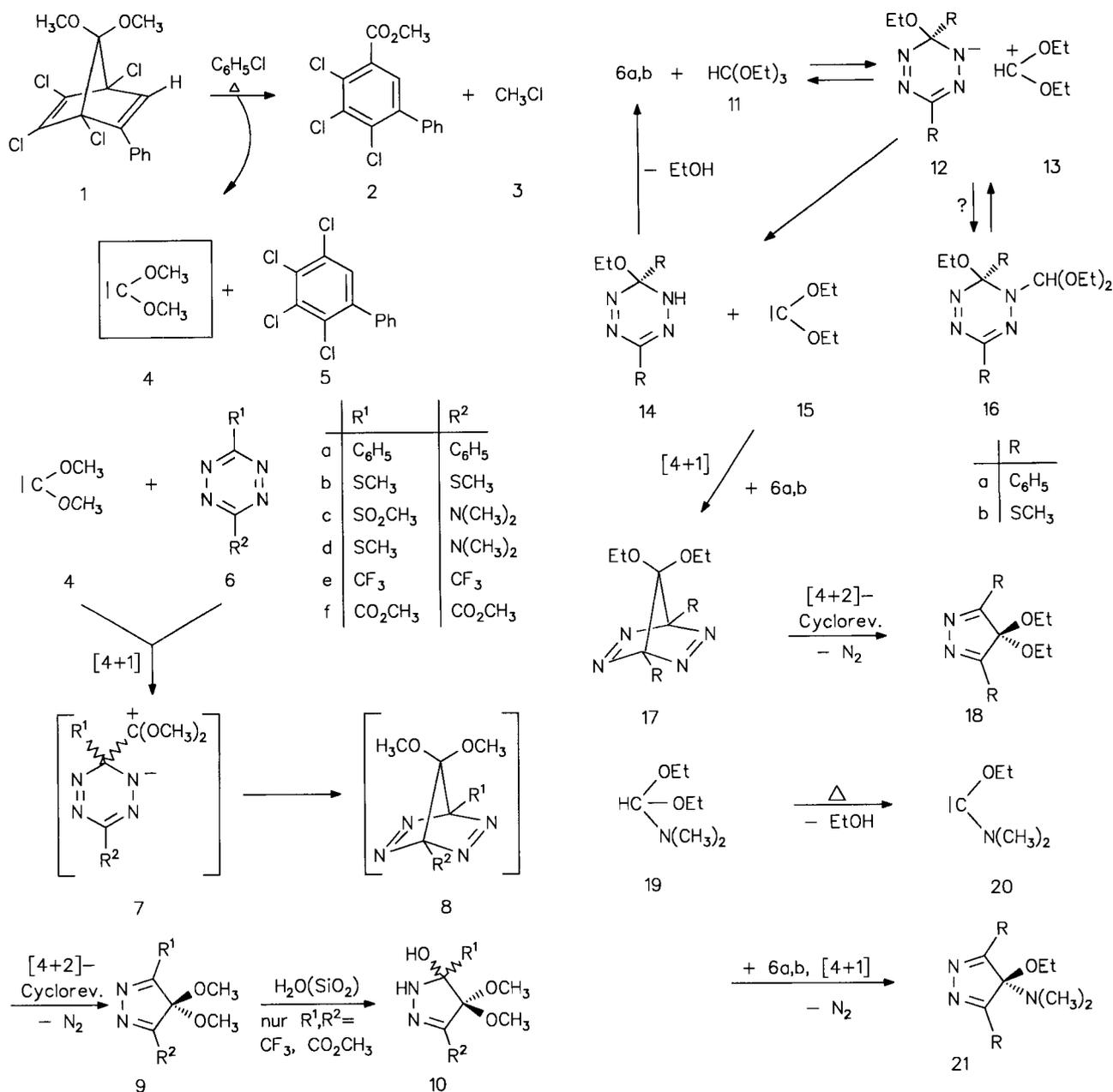
Eine Entscheidung zwischen konzertiertem und zweistufigem Mechanismus mit **7** als dipolarer Zwischenstufe ist bisher nicht möglich. Die vermutlich sehr große Winkelspannung von **8** läßt die Stickstoff-Eliminierung als ebenfalls erlaubte $\sigma^2 + \sigma^2 + \pi^2$ -Cycloreversion zur raschen Folge-reaktion werden. Dabei entstehen die Isopyrazole **9a–f** in der Regel in sehr guten Ausbeuten. Nachteilig ist, daß sie von den Thermolyseprodukten aus **1** wie 2,3,4-Trichlor-5-

phenylbenzoesäure-methylester (**2**) und 2,3,4,5-Tetrachlorbiphenyl (**5**) säulenchromatographisch abgetrennt werden müssen. Das führt bei den Isopyrazolen **9e** und **9f** zur Addition von einem Molekül Wasser unter Bildung der kristallinen, farblosen „Hydrate“ **10e** und **10f**.

Die leichte Verfügbarkeit von Orthoestern und Amidacetalen veranlaßte uns, auch deren Eignung als Carbenquelle^[8–10] für [4 + 1]-Cycloadditionen mit cyclischen Diazadienen eingehend zu untersuchen. Dabei konnten wir feststellen, daß unterschiedlich substituierte Tetrazine wie **6a** oder **6b** mit diesen Orthoester-Derivaten quantitativ im Sinne einer [4 + 1]-Cycloaddition reagieren.

Erhitzt man das thermisch stabile, phenylsubstituierte Tetrazin **6a** in überschüssigem Orthoameisensäure-triethylester (**11**) bis zum Verblässen der roten Farbe des Tetrazins (etwa 10 Stunden) so isoliert man in fast quantitativer Ausbeute das Isopyrazol **18a** als gelbe, kristalline Verbindung. Ähnlich glatt verläuft die Umsetzung des methylthiosubstituierten Tetrazins **6b**, die nach zweitägigem Erhitzen mit 71% Ausbeute zum hellbraunen Isopyrazol **18b** führt.

Ein Reaktionsmechanismus für die Bildung der Isopyrazole **18** kann in Anlehnung an die Überlegungen von R. W. Hoffmann^[8,9] formuliert werden, der erstmals beweisen konnte, daß z.B. bei Einwirkung von Orthoameisensäure-trimethylester auf *N*-Acylimine des Hexafluoracetons freies Dimethoxycarben auftritt^[1]. Demnach dürfte das Tetrazin im ersten reversiblen Reaktionsschritt dem Orthoester **11** eine Alkoxygruppe unter Bildung des Tetrazinid-Anions **12** entreißen, das mit dem Diethoxycarbenium-Kation **13** ein Ionenpaar bildet, möglicherweise im reversiblen Gleichgewicht mit **16**. In einem sich anschließenden langsamen Reaktionsschritt wird **13** von **12** deprotoniert. Dabei entsteht **14**, das sich durch Ethanol-Eliminierung zu **6** regeneriert, und das Diethoxycarben **15**. Dieses wird vom Tetrazin **6** in einer

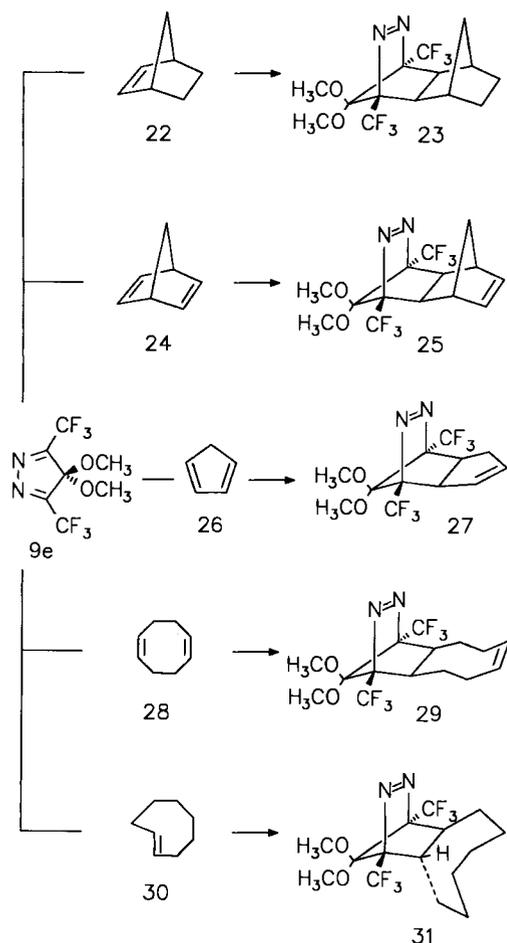


[4 + 1]-Cycloaddition unter Bildung des Tetraazanorbornadienon-Ketals **17** abgefangen. Die ausgeprägte Winkelspannung in **17** dürfte die Stickstoff-Eliminierung zur raschen Folgereaktion werden lassen. Dabei entstehen die Isopyrazole **18a** und **b**. Bemerkenswert ist der praktisch quantitative Ablauf der Reaktion bezogen auf die eingesetzte Tetrazinmenge. Dies ist nur möglich, wenn die Tetrazine **6a**, **b** aus **14** quantitativ regeneriert werden. Die Tetrazine **6** erfüllen somit zwei wichtige Funktionen: Bei der Carbenerzeugung wirken sie primär als reversibler Ethanol fänger und reagieren anschließend nach Regenerierung als Diazadien mit dem erzeugten Carben im Sinne einer [4 + 1]-Cycloaddition. Darin liegt ein grundlegender Unterschied zur Carbenaddition an Heterocumulene^[1,2]. Analog zur Umsetzung mit dem Orthoester **11** führt auch die Reaktion des Amidacetals **19** mit **6a** bzw. **6b** in fast quantitativer Ausbeute zur

Bildung der Isopyrazol-4-on-*N,O*-Ketale **21a**, **b** als Folge einer [4 + 1]-Cycloaddition mit nachfolgender Stickstoff-Eliminierung. Die Freisetzung des (Dimethylamino)ethoxycarbens (**20**) als Zwischenstufe^[9,10] erfolgt hier offensichtlich leichter, denn die Reaktion ist nach 3- bis 4stündigem Erhitzen beendet, kenntlich am Verschwinden der roten Tetrazinfarbe.

Die Isopyrazole **9** besitzen analog den 1,2,4,5-Tetrazinen **6** ein *s-cis*-fixiertes Diazadiensystem. Deshalb sollten sie prinzipiell als elektronenarme Dienkomponenten in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf einsetzbar sein^[11]. Dazu erschien uns insbesondere das durch zwei Trifluormethylgruppen substituierte Isopyrazol **9e** prädestiniert, das zur erfolgreichen Umsetzung mit elektronenreichen oder winkelgespannten Alkenen *nicht* durch Protonierung aktiviert und dessen Reaktionsbereitschaft *nicht* durch Anwendung hoher Drucke erhöht werden muß. Es ergängt

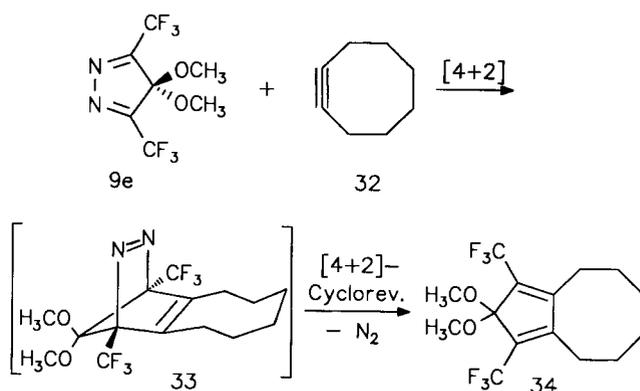
damit die kürzlich publizierten, umfangreichen Studien zur Reaktivität von Isopyrazolen in inversen [4 + 2]-Cycloadditionen^[11–13] um eine interessante Variante.



Die auf wenige Beispiele beschränkten Experimente zur Charakterisierung des neuen Isopyrazols **9e** als akzeptor-substituiertes Diazadiensystem zeigen, daß es sowohl mit den Cycloalkenen **22** und **30** als auch mit einigen ausgewählten Cycloalkadienen wie **24**, **26** und **28** als Dienophilen – ohne Säurekatalyse und ohne Anwendung hoher Drucke – glatt [4 + 2]-Cycloadditionen eingeht.

Die Ausbeuten sind in der Regel gut, werden aber z. T. drastisch gemindert, wenn das Diels-Alder-Addukt von den noch im Reaktionsgemisch befindlichen Thermolyseprodukten **2** oder **5** schwer abtrennbar ist. Der stereochemische Verlauf der Diels-Alder-Reaktionen von **9e** ist analog der mit alkylsubstituierten Isopyrazolen^[11–13]. Auch hier treten mit Norbornen (**22**), aber auch mit Norbornadien (**24**), nur die *exo*-Addukte auf, wie aus dem Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen bekannter Verbindungen^[11] und zusätzlich durchgeführten NOE-Experimenten eindeutig hervorgeht^[14]. Die Versuche mit 1,5-Cyclooctadien (**28**), das als *cis*-Cycloocten reagiert, und mit *trans*-Cycloocten (**30**) demonstrieren, daß Cycloadditionen auch mit **9e** stereospezifisch verlaufen und als konzertiert anzusehen sind. Die spektroskopischen Daten der Cycloaddukte entsprechen weitgehend denen der von Hünig und Mitarbeiter be-

schriebenen^[11–13] und bedürfen deswegen keiner eingehenden Diskussion.



Interessant ist die Reaktion von **9e** mit Cyclooctin (**32**). Hier bleibt die Reaktion nicht auf der Stufe des Diels-Alder-Addukts **33** stehen, das unter den Reaktionsbedingungen instabil ist. Stickstoff-Eliminierung im Sinne einer [4 + 2]-Cycloreversion führt mit 50% Ausbeute zu dem als blaßgelbem Öl isolierbaren 2*H*-Cyclopentacycloocten **34**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, der Farbwerke Hoechst AG, der Bayer AG und der Solvay Fluor und Derivate GmbH für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

HPLC: Anlage der Fa. Merck-Hitachi. – Schmp.: Leitz-Heiztischmikroskop Hm-Lux. – IR: Perkin-Elmer 257 und 398. – NMR (TMS interner Standard): Varian T60 und XL100, Jeol INM-FX 100 und GX 400. – MS: Vacuum Generator 7070 (70 eV).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der 3,6-substituierten Tetrazine **6a–f** mit dem Norbornadienon-Ketal **1**: Die Edukte **1** und **6a–f** werden im Molverhältnis 1:1 (z. B. 3.0 mmol **1**:3.0 mmol **6c**) in 5 ml getrocknetem Chlorbenzol unter Erwärmen gelöst und die Lösung solange unter Rückfluß erhitzt, bis die Carbovorstufe **1** dünnstschichtchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/CH₂Cl₂ 1:1) nicht mehr nachweisbar ist. Man setzt dem Reaktionsgemisch weitere 50% der zuvor eingesetzten Menge **1** zu und erhitzt erneut unter Rückfluß, bis alles **1** verbraucht ist (DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Säule 20 × 3 cm). Mit Dichlormethan als Fließmittel entfernt man Lösungsmittelreste, nicht umgesetztes Tetrazin **6** sowie die Thermolyseprodukte **2** und **5**. Die Elution der Isopyrazole **9** bzw. **10** erfolgt mit Essigsäure-ethylester. Die nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltenen Öle kristallisieren spontan oder nach Anreiben mit wenig *n*-Hexan und werden aus Essigsäure-ethylester/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert.

4,4-Dimethoxy-3,5-diphenyl-4*H*-pyrazol (**9a**): Aus 0.70 g (3.0 mmol) **6a** und 1.65 g (4.5 mmol) **1** erhält man 0.71 g (85%) **9a**, gelbe Nadeln vom Schmp. 167°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 cm⁻¹, 1600, 1580, 1120, 720, 700. – UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 230 nm (3.870), 335 (4.231). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.30–8.27 (m, 4H), 7.59–7.49 (m, 6H, Aromaten-H), 3.08 (s, 6H, CH₃). – ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ = 167.4 (s, C-3/5), 133.3 (d, C-4'), 130.1 (C-2'/6'), 129.1 (s, C-1'), 128.5 (d, C-3'/5'), 118.4 (s, C-4), 52.2 (q, CH₃). – MS (70 eV, 80°C), *m/z* (%): 280 (6) [M⁺], 74 (100).

C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.3) Ber. C 72.84 H 5.75 N 9.99
Gef. C 72.84 H 5.74 N 9.92

4,4-Dimethoxy-3,5-bis(methylthio)-4H-pyrazol (9b): Aus 0.87 g (5.0 mmol) **6b** und 2.75 g (7.5 mmol) **1** erhält man 0.88 g (80%) **9b**, dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 57–58 °C (Diethylether/*n*-Hexan 1:1). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3005 \text{ cm}^{-1}$, 1515, 1260, 1125, 625. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 234 nm (2.980), 246 (3.110), 323 (3.990). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.38$ (s, 6H, OCH_3), 2.65 (s, 6H, SCH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 171.5$ (q, C-3/5, $^3J_{\text{CH}} = 3.6$ Hz), 115.0 (sept, C-4, $^3J_{\text{CH}} = 4.6$ Hz), 52.0 (q, OCH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz), 13.2 (q, SCH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 143$ Hz). – MS (70 eV, 90 °C), m/z (%): 220 (17) [M^+], 100 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (220.3)

Ber. C 38.16 H 5.49 N 12.72 S 29.11

Gef. C 38.29 H 5.28 N 12.70 S 29.06

3-(Dimethylamino)-4,4-dimethoxy-5-(methylsulfonyl)-4H-pyrazol (9c): Aus 152 mg (0.75 mmol) **6c** und 403 mg (1.10 mmol) **1** erhält man 148 mg **9c**, hellgelbe Kristalle vom Schmp. 98 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$, 1310, 1145, 925, 530. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 355 nm (3.870). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.47$ (s, 6H, OCH_3), 3.29 (s, 3H, CH_3), 3.28 (3H, CH_3), 3.24 (s, 3H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 165.8$ (C-5), 157.8 (C-3), 112.0 (C-4), 53.2 (OCH_3), 41.4 (SO_2CH_3), 39.2/36.2 (2 NCH_3). – MS (70 eV, 50 °C), m/z (%): 249 (19) [M^+], 100 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (249.3)

Ber. C 38.55 H 6.07 N 16.86 S 12.86

Gef. C 38.61 H 5.91 N 16.69 S 12.70

3-(Dimethylamino)-4,4-dimethoxy-5-(methylthio)-4H-pyrazol (9d): Aus 0.43 g (2.5 mmol) **6d** und 1.35 g (3.7 mmol) **1** erhält man nach Umsetzung ohne Lösungsmittel und Essigsäure-ethylester/Ethanol (8:2) als Eluents 0.49 g (75%) **9d** als blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 44–45 °C (Ethylacetat/*n*-Pentan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$, 1600, 1525, 1445, 1250, 1130, 1080, 675. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.31$ (s, 6H, OCH_3), 3.12 (bs, 6H, NCH_3), 2.57 (s, 3H, SCH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 163.9$ (s, C-5), 159.9 (s, C-3), 111.9 (s, C-4), 52.3 (q, OCH_3), 37.3 (bs, NCH_3), 12.5 (q, SCH_3). – MS (70 eV, 50 °C), m/z (%): 217 (100) [M^+].

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (217.3)

Ber. C 44.22 H 6.96 N 19.34 S 14.76

Gef. C 44.40 H 6.89 N 19.43 S 14.63

4,5-Dihydro-5-hydroxy-4,4-dimethoxy-3,5-bis(trifluormethyl)-1H-pyrazol (10e): Eine Lösung aus 0.44 g (2.0 mmol) **6e** und 1.10 g (3.0 mmol) **1** in 3 ml trockenem Chlorbenzol und 0.5 ml Dichlormethan wird unter Argon so lange zum Sieden erhitzt, bis die rote Tetrazinfarbe verblaßt ist (ca. 1 h). Für den Fall, daß **6e** noch nicht aufgebraucht ist, während **1** dünnstichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist (Fließmittel *n*-Hexan/Dichlormethan 9:1), wird **1** als gesättigte Lösung in Chlorbenzol solange zugesetzt, bis sich der Ansatz entfärbt. Ohne einzuengen (Produkt ist i. Vak. relativ flüchtig!) wird das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel (Säule 30 cm \times 3 cm) aufgetrennt. Mit *n*-Hexan/Dichlormethan (9:1) entfernt man Chlorbenzol, Tetrachlorbiphenyl **5** sowie den Benzoesäureester **2**. Nach Steigerung des Dichlormethan-Anteils im Fließmittel auf 1:1 wird ein gelbliches Öl eluiert, welches bei etwa 5 °C innerhalb weniger Stunden auskristallisiert. Ausb. 495 mg (88%), farblose Kristalle von aromatischem Geruch, Schmp. 58 °C (*n*-Pentan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410 \text{ cm}^{-1}$, 3310, 1605, 1225, 1210, 1160, 1135, 1065, 745, 710. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (3.590). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.58$ (bs, 1H, NH), 4.33 (bs, 1H, OH), 3.55 (s, 3H, CH_3), 3.48 (s, 3H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 141.3$ (dq, C-3, $^2J_{\text{CF}} = 37$, $^3J_{\text{CH}} = 8.5$ Hz), 121.9 (q, CF_3 , $^1J_{\text{CF}} = 284$ Hz), 119.6 (q, CH_3 , $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz), 106.7 (d, C-4, $^3J_{\text{CH}} = 3.9$ Hz), 93.1 (q, C-

5, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 53.0 (q, CH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 146$ Hz), 52.4 (q, CH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 146$ Hz). – MS (70 eV, 25 °C), m/z (%): 282 (5) [M^+], 267 (5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 251 (10) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 170 (100).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (282.1) Ber. C 29.80 H 2.86 N 9.93

Gef. C 29.66 H 2.91 N 9.90

4,5-Dihydro-5-hydroxy-4,4-dimethoxy-1H-pyrazol-3,5-dicarbon-säure-dimethylester (10f): Herstellung analog **10e**. Aus 0.99 g (5.0 mmol) **6f** und 2.75 g (7.5 mmol) **1** erhält man 0.44 g (34%) eines hellgelben, nicht unzersetztes destillierbaren Öls. – IR (KBr): 3340 cm^{-1} , 1745, 1715, 1580, 1440, 1255, 1225, 1200, 1150, 1080, 765, 760. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 236 nm (3.320), 278 (3.810). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (s, 1H, NH), 4.61 (bs, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 168.2$ (s, C=O), 161.6 (s, C=O), 137.7 (d, C-3, $^3J_{\text{CH}} = 8$ Hz), 107.5 (d, C-4, $^3J_{\text{CH}} = 5$ Hz), 94.8 (d, C-5, $^2J_{\text{CH}} = 2$ Hz), 53.3 (q, CO_2CH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 148$ Hz), 52.9 (q, OCH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz), 52.5 (q, OCH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz), 52.2 (q, CO_2CH_3 , $^1J_{\text{CH}} = 148$ Hz). – MS (70 eV, 70 °C), m/z (%): 262 (18) [M^+], 100 (100) [$\text{N}=\text{C}=\text{C}(\text{OCH}_3)_2$].

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$ Ber. 262.0801 Gef. 262.0791 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 4H-Pyrazole 18a und 18b aus Orthoameisensäure-Derivaten: Eine Lösung von 2–3 mmol des Tetrazins wird in überschüssigem Orthoameisensäure-Derivat solange unter Inertgas zum Sieden erhitzt, bis die rote Farbe des Tetrazins verblaßt ist. Das Reaktionsgemisch wird anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (Säule 30 \times 3 cm) aufgetrennt. Mit CH_2Cl_2 eluiert man überschüssiges Orthoameisensäure-Derivat, mit Ethylacetat das entsprechende Isopyrazol, das in der Regel durch Umkristallisation aus Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) gereinigt wird.

4,4-Diethoxy-3,5-diphenyl-4H-pyrazol (18a): Aus 550 mg (2.35 mmol) **6a** und 8 ml Orthoameisensäure-triethylester erhält man nach 10 h 635 mg (88%) blaßgelbe Rhomben vom Schmp. 134 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060 \text{ cm}^{-1}$, 2975, 2930, 2900, 2880, 1580, 1550, 1400, 1395, 1365, 1220, 1180, 1115 (s), 1030, 735 (s), 690 (s), 640 (s). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (4.00), 335 (4.44). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.47$ –8.22 (m; 4H, Aryl-H), 7.63–7.43 (m; 6H, Aryl-H), 3.20 (q, 4H, CH_2), 1.07 (t, 6H, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 167.3$ (C-3/5), 132.2 (C-4'), 128.9 (C-3'/5'), 127.8 (C-4'), 127.7 (C-2'/6'), 115.7 (C-4), 59.9 (CH_2), 14.8 (CH_3). – MS (70 eV, 150 °C), m/z (%): 308 (1) [M^+], 279 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 264 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$], 104 (100) [PhCNH^+].

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (308.4) Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.08

Gef. C 73.91 H 6.46 N 9.10

4,4-Diethoxy-3,5-bis(methylthio)-4H-pyrazol (18b): Aus 380 mg (2.2 mmol) **6b** und 5 ml Orthoameisensäure-triethylester erhält man nach 2 d 385 mg (71%) **18b** als hellbraune Kristalle vom Schmp. 77 °C (*n*-Hexan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$, 2975, 2920, 2880, 2740, 1605, 1510, 1455, 1390, 1370, 1125, 1030, 620. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.48$ (q, 4H, CH_2), 2.62 (s, 6H, SCH_3), 1.23 (t, 6H, Ethyl- CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 172.5$ (C-3/5), 114.6 (C-4), 60.3 (OCH_2), 15.0 (CH_2CH_3), 13.1 (SCH_3). – MS (70 eV, 50 °C), m/z (%): 248 (18) [M^+], 128 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (248.4)

Ber. C 43.52 H 6.49 N 11.28 S 25.82

Gef. C 43.48 H 6.38 N 11.44 S 25.54

4-(Dimethylamino)-4-ethoxy-3,5-diphenyl-4H-pyrazol (21a): Aus 600 mg (2.56 mmol) **6a** und 2 ml *N,N*-Dimethylformamid-diethylacetal (**19**) erhält man nach 3.5 h 677 mg (86%) gelbe Kristalle vom Schmp. 174 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060 \text{ cm}^{-1}$, 2990, 2980, 2960, 2940, 2880, 1580, 1550, 1535, 1235, 1120, 1100, 1070, 785, 775, 705, 700,

640. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 230 nm (3.83), 320 (4.18). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 8.20–8.00 (m, 4H, Aryl-H), 7.50–7.27 (m, 6H, Aryl-H), 3.28 (q, 2H, OCH₃), 2.23 [s, 6H, N(CH₃)], 1.18 (t, 3H, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 169.5 (s, C-3/5), 131.5 (d, *p*-Phenyl-C), 130.3 (s, *i*-Phenyl-C), 128.5 (d, *m*-Phenyl-C), 128.0 (d, *o*-Phenyl-C), 109.2 (s, C-4), 60.7 (t, OCH₂), 37.4 (q, NCH₃), 15.0 (q, CH₂CH₃). – MS (70 eV; 90°C), *m/z* (%): 263 (8) [M⁺ – N(CH₃)₂], 72 (100).

C₁₉H₂₁N₃O (307.4) Ber. C 74.24 H 6.89 N 13.67
Gef. C 73.93 H 6.80 N 13.77

4-(Dimethylamino)-4-ethoxy-3,5-bis(methylthio)-4H-pyrazol (21b): Aus 420 mg (2.40 mmol) **6b** und 500 mg (3.40 mmol) *N,N*-Dimethylformamid-diethylacetal (**19**), gelöst in 2 ml Xylol, erhält man nach 2.5 h 464 mg (78%) hellbraune Kristalle vom Schmp. 82°C. – IR (KBr): ν̄ = 3010 cm⁻¹, 3000, 2980, 2950, 2920, 2860, 1520, 1494, 1475, 1455, 1115, 1100, 870, 615. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 315 nm (3.94). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 3.33 (q, 2H, OCH₂), 2.61 (s, 6H, SCH₃), 2.35 (s, 6H, NCH₃), 1.20 (t, 3H, Ethyl-CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 173.6 (C-3/5), 109.6 (C-4), 60.7 (OCH₂), 37.0 (NCH₃), 15.0 (CH₂CH₃), 13.4 (SCH₃). – MS (70 eV, 40°C), *m/z* (%): 232 (1) [M⁺ – CH₃], 203 (2) [M⁺ – N(CH₃)₂], 99 (100).

C₉H₁₇N₃OS (247.4)
Ber. C 43.70 H 6.93 N 16.99 S 25.92
Gef. C 43.77 H 6.79 N 16.99 S 25.61

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Diels-Alder-Addukte **23**, **25**, **27**, **29**, **31**: Eine Lösung von 0.44 g (2.20 mmol) **6e** und 1.10 g (3.0 mmol) **1** in 10 ml Chlorbenzol wird solange zum Sieden erhitzt, bis die rote Tetrazinfarbe verblaßt und die Lösung orangefarben ist. Anschließend setzt man 6.0 mmol des Dienophils zu und läßt solange in der Siedehitze reagieren, bis die Farbe der Lösung nach gelb umgeschlagen ist. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel aufgetrennt [Säule 20 × 3 cm, Fließmittel zunächst *n*-Hexan, dann *n*-Hexan/Dichlormethan (1:1)]. Die nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen kristallinen Rückstände werden aus *n*-Hexan umkristallisiert. Bereitet die Abtrennung des Diels-Alder-Addukts von **2** Schwierigkeiten, wird durch Destillation bei 60–80°C/0.1 Torr gereinigt.

(*c-4a,c-8a*)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-10,10-dimethoxy-1,4-bis(trifluormethyl)-*r-1,c-4*:*t-5,t-8*-dimethanophthalazin (**23**): Ausb. 625 mg (87%), farblose Kristalle vom Schmp. 105–106°C (*n*-Hexan). – IR (KBr): ν̄ = 3050 cm⁻¹, 1345, 1335, 1330, 1215, 1190, 1180, 1170, 1155, 1125, 1115, 1090. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (s, 2H, 4a-H/8a-H), 2.48 (s, breit, 2H, 5-H/8-H), 1.50 (mc, 2H, 6-H_A/7-H_A), ²J = 7.7 Hz), 1.44 (md, 1H, 9-H_B), ²J = 11.6 Hz), 1.12 (mc, 2H, 6-H_B/7-H_B), ²J = 7.7, ³J = 2.5 Hz), 0.74 (d, 1H, 9-H_A), ²J = 11.6 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 124.0 (q, CF₃), ¹J_{CF} = 279 Hz), 121.2 (s, C-10), 91.6 (q, C-1/4), ²J_{CF} = 29 Hz), 52.8 (OCH₃), ¹J_{CH} = 146, ²J_{CF} = 1.7 Hz), 52.6 (m, OCH₃), ¹J_{CH} = 146, ²J_{CF} = 1.3 Hz), 46.4 (d, C-4a/8a), ¹J_{CH} = 145 Hz), 36.5 (dd, C-5/8), ¹J_{CH} = 146, ³J_{CH} = 8 Hz), 35.3 (m, C-9), ¹J_{CH} = 139/131, ³J_{CH} = 6 Hz), 30.7 (t, C-6/7), ¹J_{CH} = 133 Hz). – MS (70 eV, 30°C), *m/z* (%): 358 (9) [M⁺], 330 (5) [M⁺ – N₂], 299 (17) [330 – OCH₃], 289 (42) [M⁺ – CF₃], 174 (100).

C₁₄H₁₆F₆N₂O₂ (358.3) Ber. C 46.93 H 4.50 N 7.82
Gef. C 47.18 H 4.33 N 7.36

(*c-4a,c-8a*)-1,4,4a,5,8a-Hexahydro-10,10-dimethoxy-1,4-bis(trifluormethyl)-*r-1,c-4*:*t-5,t-8*-dimethanophthalazin (**25**): Ausb. 303 mg (43%), farblose Nadeln vom Schmp. 88°C (*n*-Hexan). – IR (KBr): ν̄ = 3090 cm⁻¹, 3080, 1355, 1325, 1265, 1240, 1210, 1185, 1165, 1105, 730. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.23 (mc, 2H, 6-H/7-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 3.03 (bs, 2H, 5-H/

8-H), 2.76 (d, 2H, 4a-H/8a-H), ⁴J = 1.0 Hz), 1.67 (d, 1H, 9-H_B), ²J = 10.6 Hz), 1.07 (d, 1H, 9-H_A), ²J = 10.6 Hz). Signal verbreitert aufgrund nicht aufgelöster ⁴J-W-Kopplung mit 4a/8a-H. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 140.4 (d, C-6/7), ¹J_{CH} = 171 Hz), 124.0 (q, CF₃), ¹J_{CF} = 279 Hz), 122.3 (s, C-10), 89.7 (q, C-1/4), ²J_{CF} = 30 Hz), 52.8 (m, OCH₃), ¹J_{CH} = 145, ²J_{CF} = 1.7 Hz), 52.7 (m, OCH₃), ¹J_{CH} = 146, ²J_{CF} = 1.3 Hz), 45.1 (d, C-5/8), ¹J_{CH} = 149 Hz), 42.4 (m, C-9), ¹J_{CH} = 136, ³J_{CH} = 3.5 Hz), 42.1 (m, C-4a/8a), ¹J_{CH} = 151, ³J_{CH} = 8.7 Hz). – MS (70 eV, 25°C), *m/z* (%): 356 (3) [M⁺], 247 (100).

C₁₄H₁₄F₆N₂O₂ (356.3)
Ber. C 47.20 H 3.96 N 7.86
Gef. C 47.10 H 3.91 N 7.85

(*c-4a,c-7a*)-4,4a,5,7a-Tetrahydro-8,8-dimethoxy-1,4-bis(trifluormethyl)-*r-1,c-4*-methano-1H-cyclopenta[d]pyridazin (**27**): Ausb. 152 mg (23%) farblose Nadeln vom Schmp. 56°C. – IR (KBr): ν̄ = 3080 cm⁻¹, 1350, 1225 (s), 1215, 1180, 1165, 1105. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.62–5.56 (mc, 2H, 6-H/7-H), 3.88 (mc, 1H, 7a-H), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (mc, 1H, 4a-H), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 2.45–2.31 (m, 2H, 5-H₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 135.3/124.8 (2 d, C-6/7), ¹J_{CH} = 165/169 Hz), 123.9 (q, CF₃), ¹J_{CF} = 279 Hz), 123.8 (q, CF₃), ¹J_{CF} = 278 Hz), 120.0 (s, C-8), 90.6/90.0 (2 q, C-1/4), ²J_{CF} = 29 Hz), 52.83/52.79 (2 m, OCH₃), ¹J_{CH} = 144, ²J_{CF} = 2 Hz), 52.4 (td, C-7a), ¹J_{CH} = 146, ³J_{CH} = 9.5 Hz), 39.6 (d, C-4a), ¹J_{CH} = 145 Hz), 31.6 (tt, C-5), ¹J_{CH} = 133, ³J_{CH} = 9 Hz). – MS (70 eV, 30°C), *m/z* (%): 330 (47) [M⁺], 302 (31) [M⁺ – N₂], 271 (302 – OCH₃), 233 (100) [302 – CF₃].

C₁₂H₁₂F₆N₂O₂ (330.2) Ber. C 43.65 H 3.66 N 8.48
Gef. C 43.74 H 3.69 N 8.49

(1α,4α,4α,10α)-1,4,4a,5,6,9,10,10a-Octahydro-11,11-dimethoxy-1,4-bis(trifluormethyl)-1,4-methanocycloocta[d]pyridazin (**29**): Wegen schwieriger Abtrennung von **2** ist zur Reinigung mehrfache, verlustreiche Destillation bei 80°C/2 Torr notwendig. Ausb. 95 mg (13%) farbloses Öl. – IR (KBr): ν̄ = 2956 cm⁻¹, 2848, 1462 (N=N), 1329, 1281. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.75 (mc, 2H, 7/8-H), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (m, 2H, 2/9-H), 2.35–2.00 (m, 6H), 1.62–1.50 (m, 2H). – ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 131.5, 124.1 (q, 2 CF₃), ¹J_{CF} = 280.4 Hz), 117.9, 93.4 (q, ²J_{CF} = 28.7 Hz), 53.9, 53.0, 42.2, 25.2, 24.3. – MS (70 eV, 50°C), *m/z* (%): 372 (0.42) [M⁺], 343 (1.65), 303 (1.25) [M⁺ – CF₃], 182 (100).

C₁₅H₁₈F₆N₂O₂ (372.3) Ber. C 48.39 H 4.84 N 7.53
Gef. C 48.39 H 4.81 N 7.25

(1α,4α,4α,10β)-1,4,4a,5,6,7,8,9,10,10a-Decahydro-11,11-dimethoxy-1,4-bis(trifluormethyl)-1,4-methanocycloocta[d]pyridazin (**31**): Säulenchromatographische Reinigung erfolgt zunächst mit *n*-Hexan, dann mit *n*-Hexan/CH₂Cl₂ (7:3). Die zuletzt erhaltene Fraktion enthält **2** und **31** und muß zur Gewinnung von **31** mehrfach i. Vak. bei 80°C/2 Torr sublimiert werden. Ausb. 127 mg (17.5%) farblose Kristalle vom Schmp. 56°C. – IR (Film): ν̄ = 2926 cm⁻¹, 1450 (N=N), 1338, 1299, 1212, 1170. – ¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 2.72–2.65 (m, 1H, 4a-H), 1.90–1.30 (m, 12H, C[CH₂]₆), 1.00–0.89 (m, 1H, 10a-H). – ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 123.9 (q, CF₃), ¹J_{CF} = 279.6 Hz), 123.8 (q, CF₃), ¹J_{CF} = 278.8 Hz), 117.7, 91.3 (q, ²J_{CF} = 27.1 Hz), 52.5, 52.4, 41.0, 40.5, 28.4, 27.4, 26.8, 26.6, 23.3, 22.4. – MS (70 eV, 25°C), *m/z* (%): 374 (2) [M⁺], 346 (6) [M⁺ – N₂], 315 (13), 305 (1) [M⁺ – CF₃], 195 (100).

C₁₅H₂₀F₆N₂O₂ (374.3) Ber. C 48.13 H 5.35 N 7.48
Gef. C 48.14 H 5.16 N 7.31

4,5,6,7,8,9-Hexahydro-2,2-dimethoxy-1,3-bis(trifluormethyl)-2H-cyclopentacycloocten (**34**): Eine Lösung von 436 mg (2.00 mmol) **6e**

und 1.10 g (3.0 mmol) **1** in 15 ml trockenem Chlorbenzol wird solange zum Sieden erhitzt, bis die rote Tetrazinfarbe verschwunden und orangefarben geworden ist. In die siedende Reaktionsmischung tropft man langsam eine Lösung von 540 mg (5.00 mmol) Cyclooctin, wobei unter Stickstoff-Entwicklung Farbumschlag nach Gelb auftritt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch ohne vorheriges Einengen an Kieselgel [Säule 20 × 3 cm, *n*-Hexan, dann *n*-Hexan/CH₂Cl₂ (7:3)] aufgetrennt. **34** läßt sich nach Kugelrohrdestillation (70 °C/0.1 Torr) als gelbliches Öl analysenrein gewinnen; Ausb. 338 mg (49%). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2926 cm⁻¹, 2854, 1671, 1632, 1452, 1356, 1308, 1008, 714. — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.29 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (mc, 4H, 4/9-H), 1.73 (mc, 4H, 5/8-H), 1.52 (mc, 4H, 6/7-H). — ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 154.3 (s, C-3a/9a), 127.4 (q, C-1/11, ²J_{CF} = 31.8 Hz), 121.9 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 271.1 Hz), 112.6 (s, C-2), 51.3 (s, OCH₃), 30.1 (s, C-4/9), 25.9 (s, C-5/8), 23.9 (s, C-6/7). — MS (70 eV), *m/z* (%): 344 (29) [M⁺], 325 (16) [M⁺ - F], 316 (100).

C₁₅H₁₈F₆O₂ (344.3) Ber. C 52.33 H 5.23 Gef. C 52.15 H 5.21

^[1] R. W. Hoffmann, K. Steinbach, W. Lilienblum, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1759–1768.

- ^[2] W. Lilienblum, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3405–3409.
^[3] K. Burger, U. Wassmuth, S. Penninger, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 813–825.
^[4] P. Imming, R. Mohr, E. Müller, W. Overheu, G. Seitz, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 291; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 284.
^[5] G. Seitz, S. Dietrich, R. Dhar, W. Massa, G. Baum, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 798–807.
^[6] X.-G. Yang, R. John, G. Seitz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 923–925.
^[7] Vorläufige Mitteilung: A. Kümmell, G. Seitz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2743–2746.
^[8] R. W. Hoffmann, K. Steinbach, B. Dittrich, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2174–2184.
^[9] R. W. Hoffmann, M. Reiffen, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 37–48 und 49–52.
^[10] Vgl. auch H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdatt, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1872–1884.
^[11] K. Beck, A. Höhn, S. Hünig, F. Prokschy, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 517–533.
^[12] K. Beck, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 477–483.
^[13] K. Beck, S. Hünig, F.-G. Klärner, P. Kraft, U. Artschwager-Perl, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2041–2051.
^[14] A. Kümmell, Dissertation, Universität Marburg, **1990**.

[318/92]