

1.3-CYCLOADDITIONEN VON AZOMETHIN-YLIDEN AUS
AZIRIDIN-CARBONESTERN

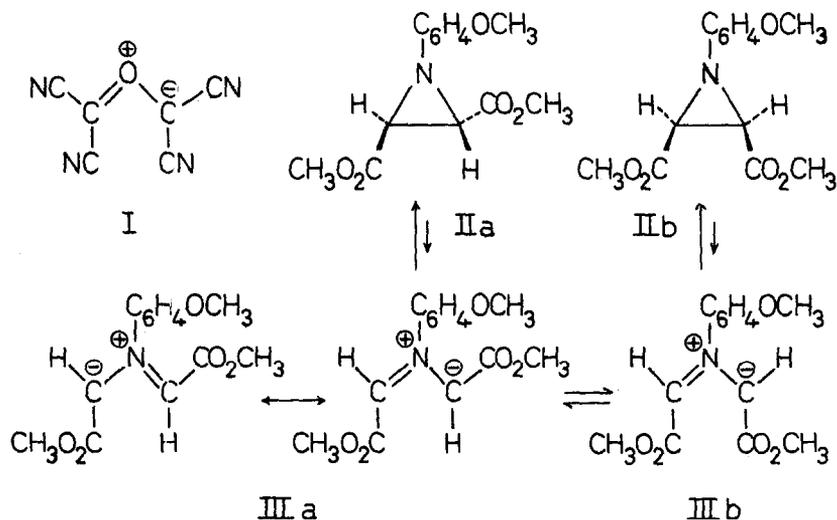
Rolf Huisgen, Wolfgang Scheer, Günter Szeimies
und Helmut Huber

Institut für Organische Chemie der Universität München

(Received 25 November 1965)

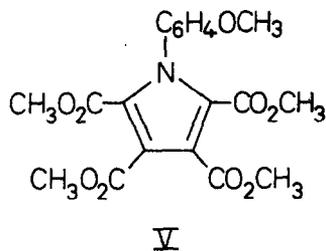
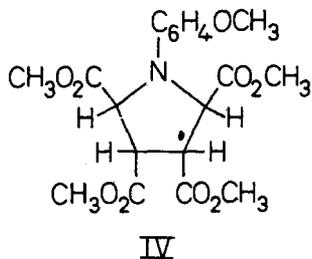
Nach Linn, Webster und Benson (1) geht den Cycloadditionen des Tetracyanäthylen-oxids der Übergang in eine "activated species" voraus, in der wir das Carbonyl-ylid I vermuten (2). Da der Stickstoff leichter eine Oniumladung übernimmt als der Sauerstoff, sollte sich die Ringöffnung von Aziridinen zu Azomethin-yliden schon vollziehen, wenn diese eine kleinere Zahl elektronenanziehender Substituenten tragen. Die jüngst von Heine und Peavy (3) beschriebenen Cycloadditionen des 1.2.3-Triphenyl-aziridins veranlassen uns, die Resultate schon jetzt bekanntzugeben.

1-[4-Methoxy-phenyl]- Δ^2 -1.2.3-triazolin-4.5(trans)-dicarbonsäure-dimethylester geht bei 100° in ein 85:15-Gemisch der epimeren Aziridine IIa und IIb über (4). Wir vermuten, daß die Epimerisierung über die im thermischen Gleichgewicht befindlichen, rotameren Azomethin-ylide IIIa und IIIb zustandekommt. Für IIIa illustrieren die beiden mesomeren Grenzformeln die symmetrische Ladungsverteilung des 1.3-Dipols.



Erwärmen von II mit Dimethyl-fumarat auf 140° ergibt 94% IV als Diastereomergemisch, aus dem 59% eines Isomeren mit Schmp. $112\text{--}113^{\circ}$ kristallisieren. Hier wie bei den nachstehend beschriebenen Verbindungen liegen korrekte Analysenwerte und Molekulargewichte vor. Das NMR-Spektrum zeigt vier verschiedene CO_2CH_3 an. Chloranil in siedendem Decalin dehydriert das kristalline und die öligen Diastereomeren zu 22% bzw. 21% des 1-[4-Methoxy-phenyl]-pyrrol-1.2.3.4-tetracarbonsäure-tetramethylesters (V). Die Umsetzung des 4-Methoxy-phenylhydroxylamins mit 2 Äquiv. Acetylendicarbonsäure-dimethylester und saure Cyclisierung des Enamins ermöglichen die unabhängige Synthese von V (5).

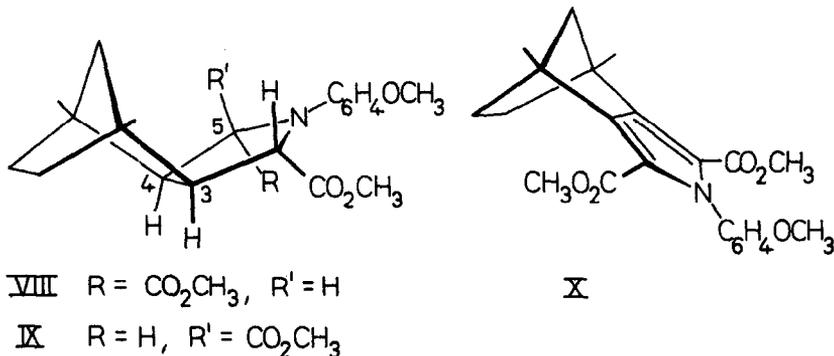
Eine vielstufige Reaktion liegt der Bildung von 61% IV beim Erhitzen von 4-Methoxy-phenylazid mit überschüssigem Fumarsäure-dimethylester auf $100\text{--}140^{\circ}$ zugrunde.



Nicht das Auftreten von IV, wohl aber die Cycloaddition von II an Äthylentetracarbonsäure-tetraäthylester bei 120° überzeugt von der C2-C3-Ringöffnung des Aziridins. Zu 77% entsteht ein Gemisch, das 65% des cis-Addukts VI (Schmp. 114-115°) und 35% des trans-Isomeren VII (Schmp. 114-116°) enthält; die präparative Trennung erfolgte auf der Silicagel-Platte mit Benzol/Äther (9:1). Daß in den NMR-Spektren (CDCl₃) beider Isomeren die Methoxycarbonyl-Gruppen und die Ringprotonen der 2- und 5-Stellung jeweils als Singulett erscheinen, beweist die Symmetrie. Wie erwartet, sind die Äthoxycarbonyl-Signale in VI und VII paarweise gleich.

| | | | | |
|-----|---|----------------|--------|--------|
| | | VI | VII | |
| | CH ₃ O ₂ C | s | 6.27 τ | 6.39 τ |
| | CO ₂ CH ₃ | s | 6.27 | 6.29 |
| | 2- und 5-H | s | 5.07 | 4.32 |
| | OCH ₃ | s | 6.27 | 6.29 |
| | CO ₂ C ₂ H ₅ | q ₁ | 5.75 | 5.67 |
| VI | R = H, R' = CO ₂ CH ₃ | t ₁ | 8.71 | 8.68 |
| VII | R = CO ₂ CH ₃ , R' = H | q ₂ | 5.93 | 5.91 |
| | | t ₂ | 8.82 | 8.74 |

Aus der Umsetzung von II mit Norbornen bei 100° gehen 94% eines 63:37-Gemischs der epimeren Cycloaddukte VIII (Öl) und IX (Schmp. $87-89^{\circ}$) hervor, die dünnschichtchromatographisch getrennt werden.

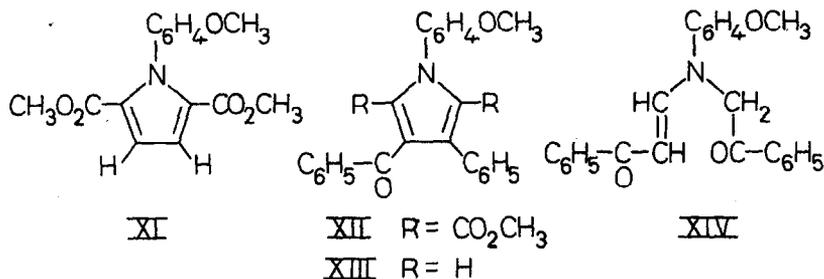


Im NMR-Spektrum (CDCl_3) des Isomeren VIII mit Symmetrieebene treten die 2- und 5-Protonen als Dublett bei 6.00τ auf; $J=1.5 \text{ Hz}$ entspricht der geringen Koppelung mit den trans-H in 3- bzw. 4-Stellung. Die identischen CO_2CH_3 liefern ein Singulett bei 6.27τ .

Im trans-Isomeren IX bilden die Estergruppen zwei Singulets bei 6.27 und 6.29τ . Das Dublett des 2-Protons bei 5.64τ zeigt $J=3.0 \text{ Hz}$, während die cis-Koppelung des 5-Protons zu einem Dublett bei 5.31τ mit $J=8.6 \text{ Hz}$ führt. Chloranil in siedendem p-Cymol aromatisiert VIII und IX zu 67% bzw. 65% des tricyclischen Pyrrols X (Schmp. $161-162^{\circ}$).

Acetylen vereinigt sich in Aceton mit II bei 125° zu 81% eines Addukts, dessen NMR-Spektrum eine Mischung von Δ^2 - und Δ^3 -Pyrrolinen vermuten läßt. Chloranil in siedendem Xylol überführt in 68% 1-[4-Methoxy-phenyl]-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-

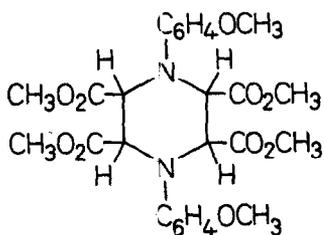
dimethylester (XI), identisch mit einem aus 4-Anisidin und α, α' -Dihydroxy-muconsäure-dimethylester (6) bereiteten Präparat.



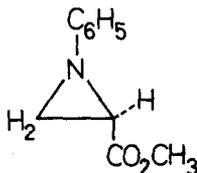
1-Benzoyl-2-phenyl-acetylen tritt bei 100° mit II zu 93% eines 1:1-Addukts zusammen, das von Chloranil in Toluol zu 55% des kristallinen pentasubst. Pyrrols XII dehydriert wird. Die freie Dicarbonsäure wird bei 200° zum 4-Benzoyl-1-[4-methoxyphenyl]-3-phenyl-pyrrol (XIII) decarboxyliert und als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert. Die unabhängige Synthese geht von Benzoylacetaldehyd-natrium und N-Phenacyl-4-anisidin aus; die Cyclisierung von XIV mit konz. Schwefelsäure ergibt neben XIII das Produkt der Entbenzoylierung.

Wir sind um eine kinetische Beweisführung des der Cycloaddition vorgelagerten Gleichgewichts $\text{II} \rightleftharpoons \text{III}$ bemüht. In Abwesenheit eines Dipolarophils läßt sich photochemisch oder thermisch (150°) eine Dimerisation zu XV, vermutlich eine 3+3-Cycloaddition, erzielen. Aus dem Stereoisomeren-Gemisch haben wir bislang zwei Piperazin-tetracarbonester mit Schmp. $188-189^\circ$ bzw. $240-241^\circ$ isoliert. Beide sind hochsymmetrisch, was sich in den NMR-Spektren (CDCl_3) in Singulettts bei 5.28 bzw. 4.83 τ für die vier Ringprotonen und Singulettts bei 6.38 bzw. 6.52 τ

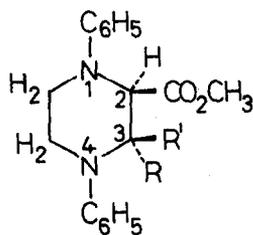
für jeweils 12 Ester-Protonen kundtut.



XV



XVI



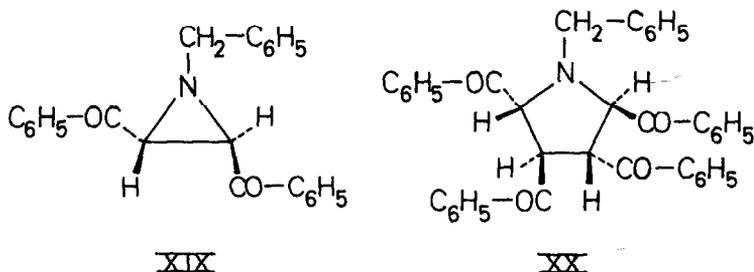
XVII R = CO₂CH₃, R' = H

XVIII R = H, R' = CO₂CH₃

Es bedarf nicht einmal zweier Carbonestergruppen, um das Aziridin zur CC-Ringöffnung bereit zu machen. Nach 6-stündigem Erhitzen des 1-Phenyl-aziridin-2-carbonsäure-methylesters (XVI) (4) auf 200° isoliert man 50% des 1,4-Diphenyl-piperazin-2,3-(trans)-dicarbonsäure-dimethylesters (XVII), Schmp. 132-133°, und 5% des cis-Isomeren XVIII mit Schmp. 105-106°. NMR (CDCl₃) von XVII: 2 CO₂CH₃ als Singulett bei 6.33 τ, 2- und 3-H als Singulett bei 4.77 τ. Bei XVIII finden sich die entsprechenden Singulettts bei 6.37 und 5.30 τ. Die Kalksalz-Destillation der freien Dicarbonsäure aus XVII erbringt neben 1,2-Dianilino-äthan eine bescheidene Menge 1,4-Diphenyl-piperazin.

Auch das Azomethin-ylid aus XVI reagiert mit Dipolarophilen; die Addukte bedürfen noch der strukturellen Klärung. Mit trans-Dibenzoyl-äthylen erhält man 79% 1:1-Addukt mit Schmp. 120-121°, mit Benzyliden-methylamin ein bei 132.5-134° schmelzendes 1:1-Produkt.

1-Benzyl-2.3(trans)-dibenzoyl-aziridin (XIX) (7) vereinigt sich mit trans-Dibenzoyl-äthylen zu 34% eines Cycloaddukts mit Schmp. 147-149°. Das symmetrische AA'BB'-Multipllett im NMR (CDCl₃) bei 4.87 τ weist auf das 1-Benzyl-1.2.3.4(all-trans)-tetrabenzoyl-pyrrolidin (XX).



Azomethin-ylide anderer Provenienz wurden schon früher in unserem Laboratorium bereitet und 1.3-Cycloadditionen zugeführt (8-10).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Förderung des Arbeitsprogramms gedankt.

LITERATUR

1. W.J.Linn, O.W.Webster und R.E.Benson, J.Am.Chem.Soc. 85, 2032 (1963).
2. Zur Systematik der 1.3-Dipole vgl. R.Huisgen, Angew.Chem. 75, 604 (1963); Angew.Chem., internat.Edit. 2, 565 (1963).
3. H.W.Heine und R.Peavy, Tetrahedron Letters 1965, 3123.
4. G.Szeimics und R.Huisgen, Chem.Ber., im Druck.

5. Syntheseprinzip von E.H.Huntress, T.E.Lesslie und W.M.Hea-
ron, J.Am.Chem.Soc. 78, 419 (1956).
6. Pyrrolsynthesen mit Dihydro-muconester: R.Kuhn und K.Dury,
Liebigs Ann.Chem. 571, 44 (1951).
7. A.B.Turner, H.W.Heine, J.Irving und J.B.Bush, J.Am.Chem.
Soc. 87, 1050 (1965).
8. R.Huisgen, R.Grashey und E.Steingruber, Tetrahedron Letters
1963, 1441.
9. R.Huisgen, H.Gotthardt, H.O.Bayer und F.C.Schaefer, Angew.
Chem. 76, 185 (1964); Angew.Chem., internat.Edit. 3, 136
(1964).
10. H.Gotthardt, R.Huisgen und F.C.Schaefer, Tetrahedron
Letters 1964, 487.