

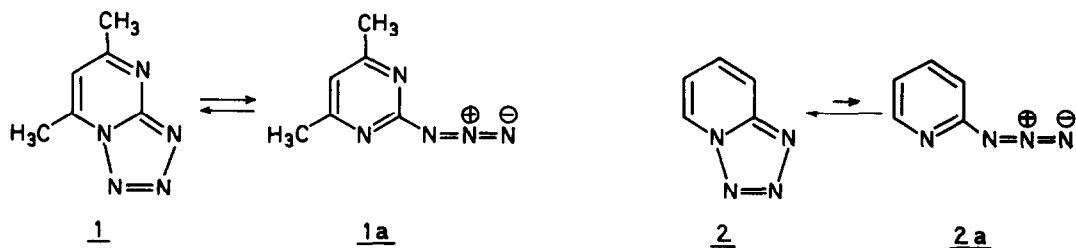
CYCLOADDITIONEN VON PYRIDYL- UND PYRIMIDYL-AZIDEN

Rolf Huisgen, Karl v. Fraunberg und Hans Jürgen Sturm

Institut für Organische Chemie der Universität München

(Received in Germany 13 May 1969; received in UK for publication 29 May 1969)

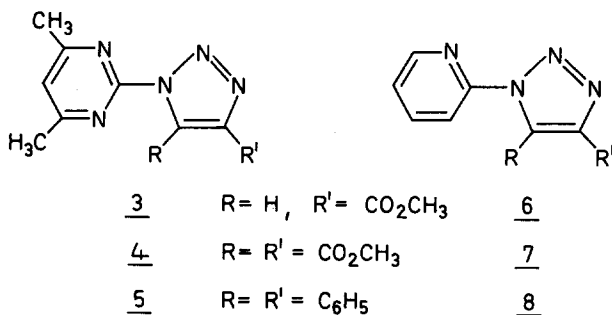
Das 5.7-Dimethyl-tetrazolo[1.5-a]pyrimidin (1) liegt in Lösung im Gleichgewicht mit 2-Azido-4.6-dimethyl-pyrimidin (1a) vor (1). Beim Tetrazolo[1.5-a]pyridin (2) ist zwar mit NMR das tautomere Azid 2a nicht nachweisbar. Es läßt sich aber ebenso wie 1a durch Cycloaddition an 1-Morpholino-cyclohexen abfangen (2).



Im Rahmen eines Vergleichs der Azid- und Azen-Reaktivität setzten wir 1 und 2 mit Acetylen- und Äthylen-Derivaten um. Mit Propiolsäureester, Acetylen-dicarbonsäureester und Tolan überführten wir die heterocyclischen Azide - die Bedingungen sind energisch, verglichen mit den für Phenylazid (3,4) benötigten - in die Triazole 2-8 (Tab. 1). Möglicherweise ist bei 2 die Tautomerisierung zu 2a geschwindigkeitsbestimmend.

Auch die winkelgespannte Doppelbindung ist zum Abfangen geeignet. 1 gab mit Norbornen (7 d in siedendem CHCl_3) 59% des exo-Addukts 16a (Zers.-P. 114-116°), während 16b nach 5 stdg. Reaktion von 2 bei 150° nur NMR-nachweisbar war.

Bei den übrigen eingesetzten Olefinen vollzog sich die 1.3-Dipolare Cycloaddition erst in einem Temperaturbereich, in welchem die Triazoline bereits zerfielen. Kinetische Messungen der Stickstoff-Freisetzung aus 1 (Tab. 2) erlaubten die Unterscheidung der Azid-Addition vom Eigenzerfall des Azids über das

Tab. 1. 1,3-Dipolare Cycloadditionen der Azide 1 und 2 an Acetylen-Derivate

Azid	Dipolarophil	Temp.	Stdn.	%Ausb.	Schmp.	Formel
<u>1</u>	Propiolsäure-methylester	80°	42	79	180-181°	<u>3</u>
<u>2</u>	"	150°	6	84	143-144°	<u>6</u>
<u>1</u>	Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester	80°	70	83	146-147°	<u>4</u>
<u>2</u>	"	150°	4	51	112-114°	<u>7</u>
<u>1</u>	Diphenylacetylen	190°	8	49	160-161°	<u>5</u>
<u>2</u>	"	180°	12	37	199-200°	<u>8</u>

Azen. Die induzierte Stickstoffentbindung, die mit Dipolarophilen (bis zum 1,1-Diphenyl-äthylen in Tab. 2) beobachtet wurde, weist die Cycloaddition als geschwindigkeitsbestimmend aus, gefolgt vom raschen Δ^2 -Triazolinerfall. Daß es sich um $k_{1\psi}$ -Werte handelt, bewies die lineare Abhängigkeit von der Fumar-ester-konzentration; die letzte Spalte der Tab. 2 enthält die k_2 -Werte. Die Zusätze in der zweiten Hälfte der Tab. reagierten nicht mehr mit dem Azid, dessen Eigenzerfall kaum vom Solvens abhängt. Die beobachtete Wechselwirkung mit den Zusätzen muß also auf das Azen, das beim Zerfall von 1 entsteht, zurückgehen (5).

Die Reaktion von 1 mit Fumarsäure-dimethylester bei 160° gab als Hauptprodukt das Enamin 12, das durch Abbau gesichert wurde. Der Cycloaddition zu 2 schlossen sich - wie im Fall des Phenylazids (6,7) unter Basenkatalyse - die Ringöffnung zum Diazoester 10 und dessen N₂-Abgabe zu 12 an. Der daneben auf-

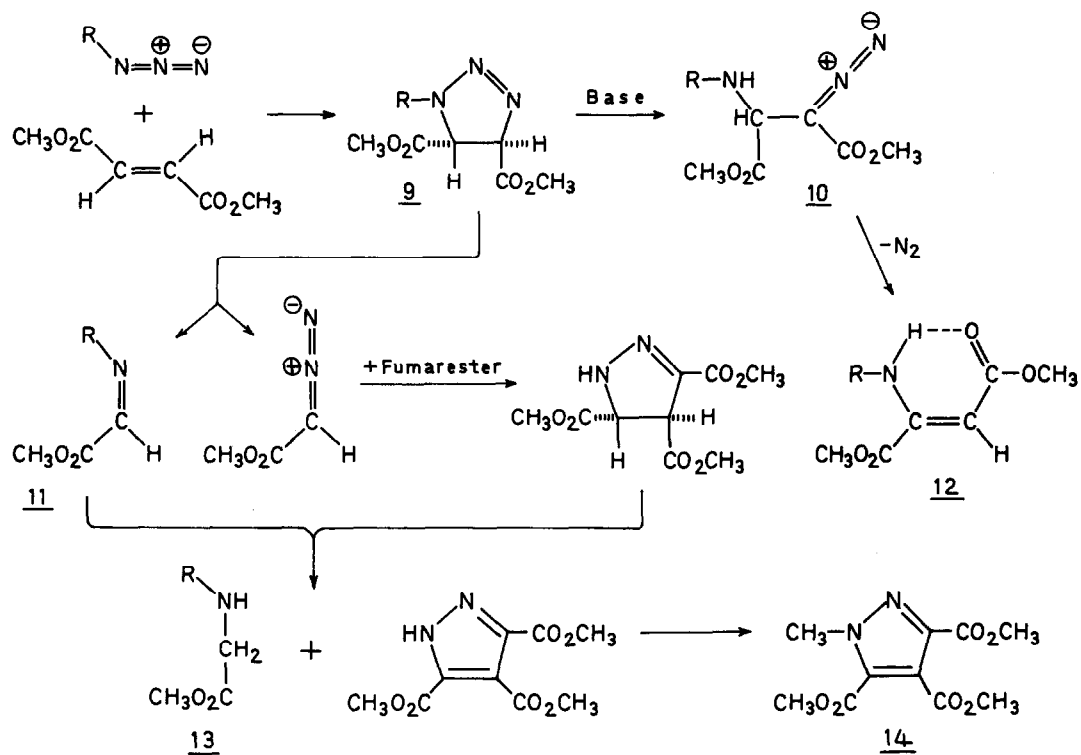
Tab. 2. Kinetik der Stickstoffentwicklung aus 5.7-Dimethyl-tetrazolo[1.5-a]pyrimidin (1, 69 mMol/l) in Chlornaphthalin bei 180°

Zusatz	mMol/l	10 ⁵ k ₁ /Sec	10 ⁵ k ₂ (l/Mol·Sec)
2.3-Diaza-bicyclo[2.2.1]hepten-			
2.3-dicarbonsäure-diäthylester	948	420	440
Fumarsäure-diäthylester	948	167	170
"	357	63.1	168
"	231	42.3	170
Undecylensäure-äthylester	948	97.2	99
1.2-Dihydro-naphthalin	948	95.5	97
Maleinsäure-diäthylester	948	66.1	69
<u>trans</u> -Stilben	911	20	19
1.1-Diphenyl-äthylen	948	9.6	7
ohne		3.1	
N.N-Dimethylanilin	948	4.1	
Anthracen	948	3.8	
2-Methoxy-naphthalin	948	3.3	
1.3-Dimethoxy-benzol	948	3.0	
Anilin	948	3.0	
1.3.5-Trimethoxy-benzol	948	2.8	
Benzonitril	948	2.8	
Nitrobenzol (als Solvens)		2.3	

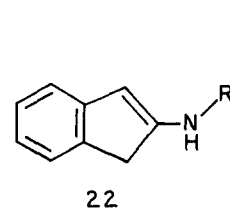
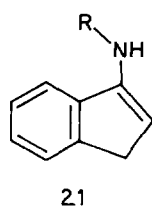
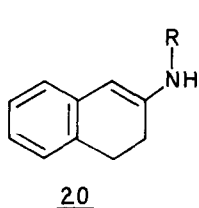
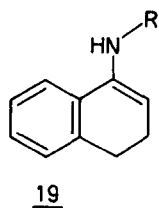
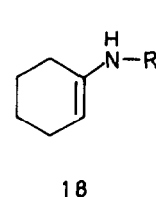
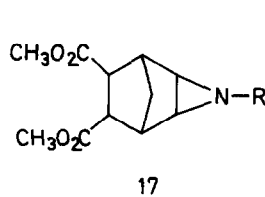
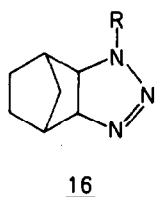
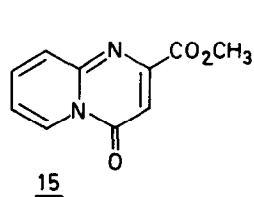
tretende subst. Glycinester 13 und der 1-Methyl-pyrazol-3.4.5-tricarbonsäure-ester (14) entstammen wohl als Sekundärprodukte der 1.3-Dipolaren Eliminierung von 9 zu Azomethin 11 und Diazoessigester; dieser Typ der Eliminierung wurde bei Tosylazid-Addukten zuerst beobachtet (8).

Auch Maleinsäure-dimethylester trat mit 1 zu 12 zusammen. Die Umsetzung von 2 mit Fumarsäure- und Maleinsäure-dimethylester bei 160° führte zu einem 12-analogen Enamin, das zum bicyclischen Lactam 15 cyclisierte, das auch aus 2-Amino-pyridin und Acetylendicarbonsäureester bei 140° entstand.

Norbornen-5.6-dicarbonester vereinigte sich mit 1 bzw. 2 bei 160° zu Triazolinen, die in situ Stickstoff verloren und die Aziridine 17a und 17b ergaben. Die aus der Cycloaddition von 1 bzw. 2 an Cyclohexen, 1.2-Dihydronaphthalin oder Inden hervorgehenden Triazoline zerfielen unter Bildung der Enamine 18-22 (Tab. 3).



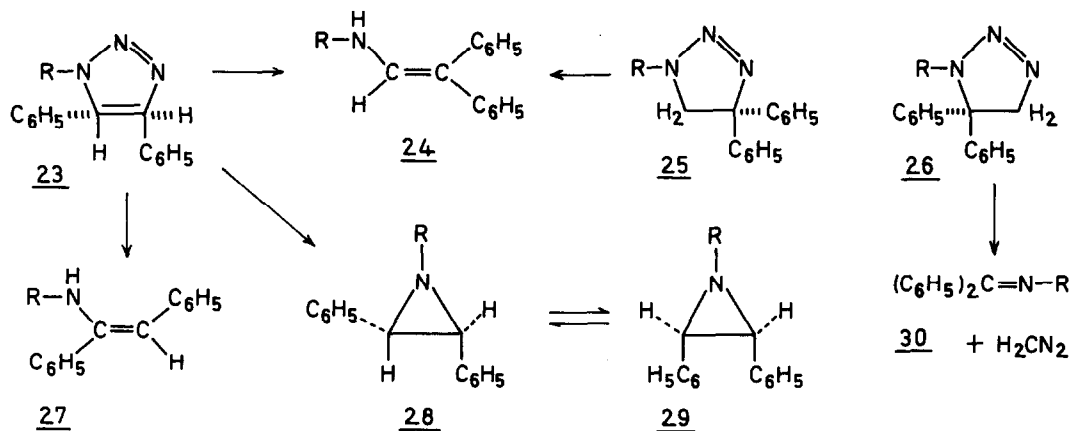
R = 4,6-Dimethyl-pyrimidyl-(2)



a: R = 4,6-Dimethyl-pyrimidyl-(2) ; b: R = Pyridyl-(2)

Tab. 3. Umsetzungen der Azide 1 und 2 mit olefinischen Dipolarophilen

Azid	Dipolarophil	Temp., Stdn.	% Produkte [Schmp.]
<u>1</u>	Norbornen	65°, 7d	59 <u>16a</u> [114-116°]
<u>1</u>	Norbornen-dicarbonester	160°, 3	36 <u>17a</u> [218-219°]
<u>2</u>	" "	150°, 2	27 <u>17b</u> [127-128°]
<u>1</u>	Fumarsäure-dimethylester	160°, 3	bis zu 55 <u>12</u> [102-103°], bis 37 <u>13</u> [95-97°], bis 24 <u>14</u> [96-98°]
<u>2</u>	" "	160°, 2	64 <u>15</u> [172-173°]
<u>1</u>	Maleinsäure-dimethylester	160°, 3	bis 57 <u>12</u> [102-103°]
<u>2</u>	" "	160°, 3	59 <u>15</u> [172-173°]
<u>1</u>	Cyclohexen	160°, 18	92 <u>18a</u> [45-47°]
<u>1</u>	1.2-Dihydronaphthalin	150°, 1.5	39 <u>19a</u> , 45 <u>20a</u> [99-100° für 1:1-Mischkristall]
<u>2</u>	" "	180°, 4	64 (<u>19b</u> + <u>20b</u>) [<u>19b</u> 149-151°]
<u>1</u>	Inden	150, 3	41 <u>21b</u> , 23 <u>22b</u> [nicht getrennt]
<u>1</u>	<u>trans</u> -Stilben	180°, 0.5;	35 <u>24</u> [98-99°], 6 <u>27</u> [Öl]
		140°, 4	16 <u>28</u> [159-150°], 9 <u>29</u> [133-134°]
<u>1</u>	1.1-Diphenyläthylen	160°, 6	53 <u>24</u> [98-99°], 21 <u>30</u> [114-116°]



Bei der 160°-Reaktion des trans-Stilbens mit 1 traten beide Zerfallsweisen des Triazolins 23 nebeneinander auf (Tab. 3). Unter H- oder Phenylwanderung entstanden die Enamine 24 und 27; von denen das erstere auffallend säurestabil ist. Ob das Aziridin 28 stereospezifisch gebildet wird, ist nicht ganz sicher, da sich das trans-2.3-Diphenyl-Isomere 28 mit der cis-Form 29 ins Gleichgewicht

setzt (Halbwertszeit 96 Min. bei 160° in 1,3-Dichlorbenzol; im Gleichgewicht 70% 29 und 30% 28); die thermische Epimerisierung von Aziridin-2,3-dicarbonestern wurde beschrieben (9).

1,1-Diphenyl-äthylen addiert 1a offensichtlich in beiden Orientierungen zu 25 und 26. Neben dem Enamin 24 lieferte die 160°-Reaktion nämlich das N-substituierte Benzophenon-imin 30, das vermutlich 1,3-Dipolarer Eliminierung von 26 entstammt.

Alle hier beschriebenen Verbindungen wurden durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum charakterisiert. Die meisten Strukturen sicherte man zusätzlich durch Abbau und unabhängige Synthese, wie an anderer Stelle beschrieben wird.

Die Untersuchung wurde dankenswerterweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

LITERATUR

1. C.Temple und J.A.Montgomery, J.Org.Chem. 30, 826 (1965).
2. R.Fusco, S.Rossi und S. Maiorana, Tetrahedron Letters 1965, 1965.
3. R.Huisgen, G.Szeimies und L. Möbius, Chem.Ber. 100, 2494 (1967).
4. R.Huisgen, R.Knorr, L.Möbius und G.Szeimies, Chem.Ber. 98, 4014 (1965).
5. R.Huisgen und K.v.Fraunberg, Tetrahedron Letters, nachstehend.
6. R.Huisgen, G.Szeimies und L.Möbius, Chem.Ber. 99, 475 (1966).
7. G.Szeimies und R.Huisgen, Chem.Ber. 99, 491 (1966).
8. R.Fusco, G.Bianchetti, D.Pocar und R.Ugo, Chem.Ber. 96, 802 (1963).
9. R.Huisgen, W.Scheer, G.Szeimies und H.Huber, Tetrahedron Letters 1966, 397;
R.Huisgen, Helv.chim.Acta 50, 2421 (1967).