

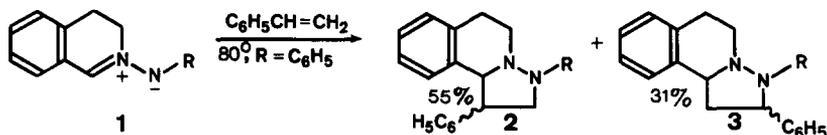
EIN NEUER, FLEXIBLER ZUGANG ZU PYRAZOLIDINEN UND PYRAZOLINEN

Wolfgang Oppolzer

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG., 4002 Basel

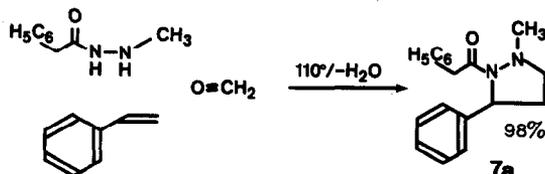
(Received in Germany 26 March 1970; received in UK for publication 24 April 1970)

Die erstmals von R.Huisgen konzipierte, durch die allgemeine Struktur >C=N-N- charakterisierte Verbindungsklasse der Azomethinimine⁽¹⁾ eröffnet dank ihrer Fähigkeit, sich an Alkene zu cycloaddieren, (vgl. die Reaktion: **1** \longrightarrow **2** + **3**⁽¹⁾) einen eleganten Zugang zum verhältnismässig wenig bearbeiteten Pyrazolidin-Ringsystem⁽²⁾.

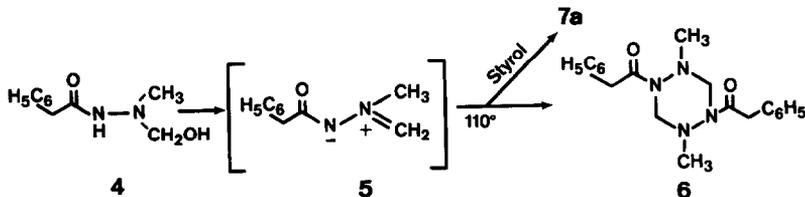


Dieser Weg ist jedoch in erster Linie durch die beschränkte Zugänglichkeit des Dipols limitiert. So sind bisher nur teilweise, oder vollständig in einem Ring eingebaute Azomethinimine isoliert^(1,3), oder als instabile Zwischenstufen nachgewiesen worden (z.B. der Dipol **1**⁽¹⁾). Offenkettige Azomethinimine wurden bezüglich der Bildung von Hexahydro-1,2,4,5-tetrazinen aus symmetrischen Dialkylhydrazinen und Aldehyden^(4,5), sowie der Reaktion der beiden Komponenten mit Schwefelkohlenstoff^(1,5), oder mit Acrylnitril⁽¹⁾ als mögliche Zwischenstufen postuliert, ohne dass jedoch alternative Reaktionspfade ausgeschlossen werden konnten.

Auf der Suche nach allgemeinen Wegen zu dieser Klasse von 1,3-Dipolen studierten wir die Umsetzung von Aldehyden mit N-Acyl-N'-substituierten Hydrazinen. Beispielsweise wurde ein Gemisch von 1 Mol N-Methyl-N'-phenacetylhydrazin⁽⁶⁾, 1,3 Mol Paraformaldehyd, 600 ml. Styrol und 600 ml. Toluol unter Stickstoffatmosphäre 3 Std. am Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei das Kondensat durch einen mit Molekularsieb gefüllten 300 ml.-Soxhletextraktor strömte (Verfahren A). Das eingedampfte Reaktionsgemisch ergab nach Kristallisation aus Aether das reine Pyrazolidin **7a** in 98%



Ausbeute. Die analoge Umsetzung von Paraformaldehyd mit N-Methyl-N'-phenacetylhydrazin in Anwesenheit des weniger dipolarophilen Acenaphthylens ergab lediglich das zentrosymmetrische Hexahydrotetrazin **6** (Smp. 203-204°, Ausb. 74%), dessen N-CH₂-N-Protonen im NMR-Spektrum als ein



AB-System mit einer Kopplungskonstante von 14 Hz erscheinen und welches auf unabhängigem Weg durch Acylierung von 1,4-Dimethylhexahydro-1,2,4,5-tetrazin mit Phenacetylchlorid hergestellt wurde.⁽⁷⁾ Diese Resultate weisen offensichtlich auf einen über die Zwischenstufen **4** und **5** verlaufenden Reaktionspfad, wobei der intermediäre Dipol **5** entweder zum Tetrazin **6** dimerisieren, oder in Gegenwart des dipolarophilen Styrols als dessen Cycloadditionsprodukt **7a** abgefangen werden kann. Nach Behandlung von 1 Mol N-Methyl-N'-phenacetylhydrazin mit 90 ml. einer wässrigen Formaldehydlösung (38%) in 2 lt. Dimethoxyäthan bei 50° (5 Min.) liess sich das als Zwischenprodukt postulierte N-Hydroxymethyl-N-methyl-N'-phenacetylhydrazin (**4**) (Smp. 108-110°, Ausb. 75%) in kristalliner Form isolieren und mit überschüssigem Styrol in siedendem Toluol unter Abfangen des gebildeten Wassers zu dem Addukt **7a** (Ausb. 87%) umsetzen. (Verfahren B) Im Gegensatz zu dem oberhalb von 60° mobilen Gleichgewicht zwischen dem Azomethinin **1**, R=C₆H₄-pNO₂ und dessen Dimeren⁽¹⁾ dissoziiert das Hexahydrotetrazin **6** selbst bei Temperaturen von 140-180° nicht zu dem Dipol **5**: Ein Gemisch des Tetrazins **6** mit Inden wurde sowohl 30 Min. zum Sieden, als auch 16 Std. auf 140° erhitzt, ohne dass dabei nachweisbare Mengen des Pyrazolidins **10** entstanden. Um die Anwendbarkeit und die Grenzen dieser neuen Pyrazolidin-Synthese abschätzen zu können, drängte sich eine systematische Variation aller drei Ausgangsstoffe auf: Diesbezügliche Resultate unter Anwendung folgender Verfahrens-Modifikationen sind unten tabellarisch angeführt.

Verfahren A und B sind oben im Zusammenhang mit der Synthese des Pyrazolidins **7a** beschrieben.

Verfahren C: 8 Portionen zu je 0,125 Mol N-Acyl-N'-alkylhydrazin (oder N-Alkyl-N'-arylhydrazin) + 0,163 Mol Paraformaldehyd werden einer Lösung von 2-10 Mol Alken in Toluol bei einer Temperatur unter 80° zugesetzt, wobei man das Reaktionsgemisch nach jeder Zugabe jeweils 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Verfahren D: Aus einem Gemisch von 10 mMol N-Hydroxymethyl-N-methyl-N'-phenacetylhydrazin und 70 ml. Toluol wird bei Normaldruck 45 ml. eines Toluol-Wasser-Azeotrops abdestilliert und die zurückbleibende klare Lösung nach Zusatz von 100 mMol Alken 2 bis 4 Std. unter Rückfluss zum Sieden bzw. im Autoklaven auf 110° erhitzt.

1) Variation der Alken-Komponente:

a) Reaktion von monosubstituierten Alkenen

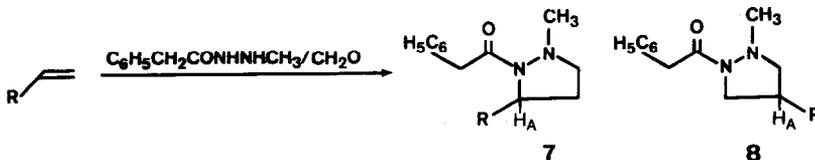


Tabelle 1

Prod.	R	Ausb.	Verfahren	NMR _{CDCl₃} : δ _{H_A}	Smp. °
7a	C ₆ H ₅	98%	A	5,22(t, J=8,5Hz)	98-99
7b	2-ClC ₆ H ₄	91%	C	5,40(t, J=8,5Hz)	54,5-55,0
7c	4-ClC ₆ H ₄	75%	C	5,15(t, J=8,5Hz)	79-80
7d	3,4-(OAc) ₂ C ₆ H ₃	29%	C	5,24(t, J=8,5Hz)	91-92
7e	H ₂ C=CH	68%	D	4,66(m)	0e1
7f	H ₅ C ₂ OOC	65%	D	4,62(t, J=8,2Hz)	42,5-43,0
8f	H ₅ C ₂ OOC	7,6%	D	3,41(quint, J=7,6Hz)	0e1
7g	N≡C	61%	D	4,93(t, J=8,5Hz)	68-69
8g	N≡C	21%	D	3,37(quint, J=7,2Hz)	92,5-93,0

b) Reaktion von 1,1-disubstituierten Alkenen

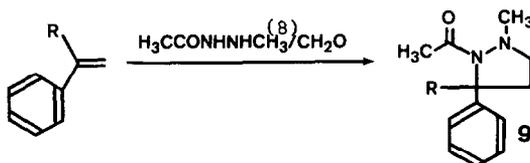


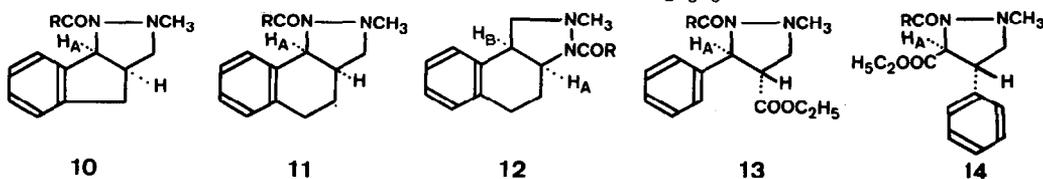
Tabelle 2

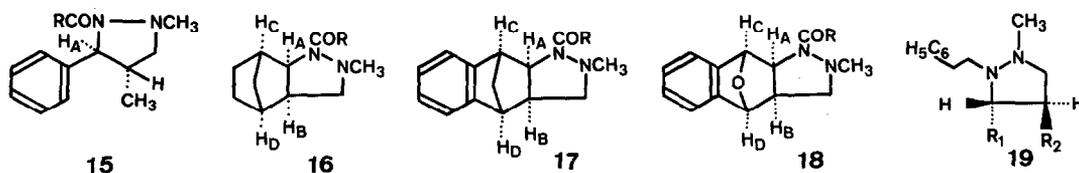
Prod.	R	Ausb.	Verfahren	Smp. °
9a	C ₆ H ₅	10%	C	125-126
9b	CH ₃	23%	C	75-76

c) Reaktion von 1,2-disubstituierten Alkenen

Tabelle 3

Alken	Prod. ***	Ausb. (Verfahren)	NMR _{CDCl₃} : δ _{H_A}	Smp. °
Inden	10	89% A	5,93(d, J=6Hz)	92,5-93,5
1,2-Dihydronaphthalin	11	70% C, 42% A	5,50(d, J=8,7Hz)	70,5-71,5
— " —	12	2% C	4,53(m, J _{AB} =8Hz)	87-88
Zimtsäureäthylester	13	19% C	5,55(d, J=8Hz)	79,0-80,5
— " —	14	13% C	4,72(d, J=8,5Hz)	--*
trans-1-Phenyl-1-propen	15	7% C	4,54** (d, J=7,8Hz)	88-89
Norbornen	16	50% A	3,70(d, J=6Hz)	55,5-56,5
Benzenorbornadien	17	91% A	4,01(d, J=4Hz)	107-108
1,4-Dihydro-1,4-epoxynaphthalin	18	87% A	4,25(d, J=6,5Hz)	123-125

* nicht in reiner Form isoliert. ** d-DMSO, 130°. *** R=CH₂C₆H₅.

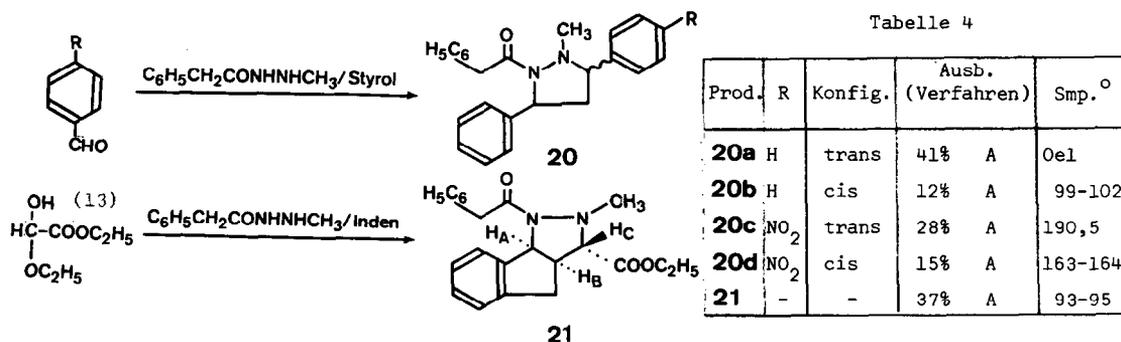


Die erfolgreiche Umsetzung eines breiten Querschnittes von konjugierten, oder gespannten Alkenen illustriert die Anwendungsbreite der Methode. Als einzige störende Nebenreaktion wurde die Bildung des Hexahydrotetrazins **6** beobachtet, welche bei der Reaktion von 1,1-, oder trans-1,2-disubstituierten Alkenen merklich ins Gewicht fällt. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich bei der Umsetzung von reaktionsträgen, oder nur in geringem Ueberschuss eingesetzten Alkenen nach Verfahren C die Stationärkonzentration des Dipols **5** niedrig zu halten und, wie sich nachträglich herausstellte, eventuell vorhandene, die Dimerisierung fördernde Säurespuren durch Zusatz von N-Aethyl-N,N-diisopropylamin zu entfernen.

Von präparativer Bedeutung ist die vor allem bei zu einem Phenylring konjugierten Alkenen auffallende Selektivität der Additionsrichtung: Man vergleiche beispielsweise die Reaktion: **5** \longrightarrow **7a** mit der bekannten Reaktion: **1** \longrightarrow **2** + **3**⁽¹⁾. Die Umsetzung von 1,2-Dihydronaphthalin ergab neben 70% des Produktes **11** 2% des Isomeren **12**, während Acrylsäureäthylester, Acrylnitril und Zimtsäureäthylester weniger spezifisch zu jeweils zwei Stellungsisomeren* im entsprechenden Verhältnis 8,6:1, 2,9:1 und 1,5:1 führten. Die Orientierung der Addition folgt im allgemeinen aus den NMR-Spektren der Cycloaddukte: Bei den Beispielen der Tabellen 1 und 3 auf Grund der chemischen Verschiebung und Multiplizität des Signals von H_A , bei den Beispielen der Tabelle 2 anhand der Aufspaltung der Ring-Protonen-Signale. Folgende zusätzliche Derivierungen bestätigten diese Zuordnung: Die Ueberführung des Produktes **7a** (durch die Reaktionsfolge: 1)HCl/Methanol. 2)HCOOH/(CH₃CO)₂O, 3)LiAlH₄) in das bekannte 1,2-Dimethyl-3-phenylpyrazolidin⁽⁹⁾, sowie die Acetylierung der aus den zwei Addukten **13** und **14** mit LiAlH₄ erhaltenen Reduktionsprodukte zu den NMR-spektroskopisch eindeutig identifizierbaren Pyrazolidinen **19a**, R₁=C₆H₅, R₂=CH₂OCOCH₃ bzw. **19b** R₁=CH₂OCOCH₃, R₂=C₆H₅.

Eventuelle Zweifel an dem intermediären Auftreten des Azomethinimin-Dipols **5** lassen sich in Hinblick auf die Stereospezifität der Addition an 1,2-disubstituierte Alkene⁽¹⁰⁾ beseitigen. Bei der Cycloaddition zu den Produkten **10** bis **12** und **16** bis **18** konnte die von der Theorie vorausgesagte Erhaltung der olefinischen Konfiguration NMR-spektroskopisch aus der Kopplung von H_A (siehe Tab. 3) abgeleitet werden, wobei für die überbrückten Produkte **16** bis **18** die endo-Position von H_A und H_B aus der Kopplung $J_{AC} \approx J_{BD} \leq 1\text{Hz}$ ⁽¹¹⁾ folgt. Ähnliche Resultate wurden bei einer intramolekularen Durchführung der Addition erhalten⁽¹²⁾.

* Die beiden Stellungsisomeren **7g** und **8g** wandeln sich bei 110° in Gegenwart von überschüssigem Acrylnitril innerhalb von 5 Std. nicht ineinander um, woraus hervorgeht, dass die Reaktion: **5** \longrightarrow **7g** + **8g** kinetisch kontrolliert ist.

2) Variation der Aldehyd-Komponente:

Wie aus den in der Tabelle 4 angeführten Beispielen hervorgeht, kann die Addition von Azomethinimininen, welche anstelle von Formaldehyd aus anderen Aldehyden, oder deren reaktive Derivate gebildet wurden, bei unveränderter Orientierung zu Epimerengemischen führen. Die Konfiguration der Produkte folgt aus den NMR-Spektren: im Falle der Pyrazolidine **20** durch Vergleich mit den Spektren der analogen 2-Methyl-3,5-diphenylisoxazolidine⁽¹⁴⁾, im Falle des ausschliesslich isolierten sterisch einheitlichen Indeno[1,2-c]pyrazols **21** auf Grund der Kopplungen $J_{AB}=7\text{Hz}$ und $J_{BC}=2\text{Hz}$.

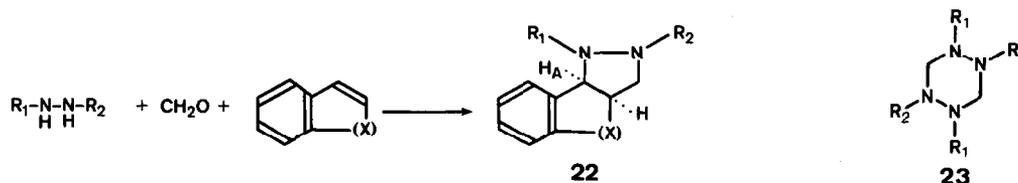
3) Variation der Hydrazin-Komponente*:

Tabelle 5

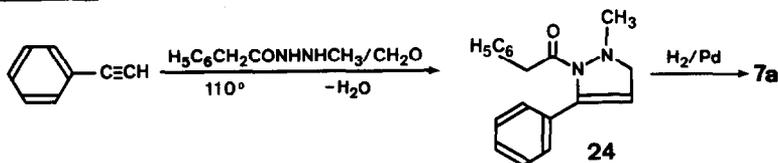
Prod.	R ₁	R ₂	X	Ausb.	Verfahren	NMR _{CDCl₃} : δ _{H_A}	Smp. °
22a	COCH ₃	iC ₃ H ₇	H ₂	86%	A	5,38(t, J=8,7Hz)	0e1
22b	COCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H ₂	67%	A	5,36(t, J=8,5Hz)	94-96
22c	COCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂	56%	A	6,06(d, J=6Hz)	99-100
22d	COCH ₃	4-N-Methylpiperidyl	H ₂	92%	A	5,42(t, J=8,2Hz)	45-54
22e	COCH ₃	4-N-Methylpiperidyl	CH ₂	69%	A	6,10(d, J=7Hz)	67-68
22f	COCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ · HCl	H ₂	61%	A	d-DMSO: 5,17(t, J=8Hz)	181-183
22g	COCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂	29%	C	d-DMSO, 120°: 5,87(d, J=7,5Hz)	115-117
22h	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂	19%	C	5,21(d, J=7Hz)	0e1

Wie die Beispiele der Tabelle 5 zeigen, können verschiedentlich substituierte Hydrazine zu Pyrazolidinen umgesetzt werden. Bemerkenswerterweise kondensierten auch N-Acetyl-N'-phenyl-

* Zur Herstellung von N-Acyl-N'-alkylhydrazinen siehe die Ref. (6), (8) und (15).

hydrazin und N-Methyl-N'-phenylhydrazin⁽¹⁶⁾ am jeweils nucleophileren Stickstoff mit Formaldehyd zu Azomethinimin-Zwischenstufen, welche in Gegenwart von Inden die Cycloaddukte **22g** bzw. **22h** ergaben, wobei im letzteren Falle auch das Dimere **23a**, $R_1=C_6H_5, R_2=CH_3$ ⁽¹⁷⁾ (Smp. 150°, Ausb. 26%) anfiel. Nach analoger Umsetzung von N,N'-Di-p-methoxybenzylhydrazin⁽¹⁸⁾ mit Paraformaldehyd in Styrol konnte nur das Dimere **23b**, $R_1=R_2=CH_2C_6H_4p-OCH_3$ (Smp. 174-175°, Ausb. 81%) isoliert werden.

4) Reaktion mit Alkinen:



Alkine können gleichfalls an das in situ bereitete Azomethinimin **5** cycloaddieren, wie die Umsetzung von Phenylacetylen zeigte. Dabei entstand als einziges isolierbares Produkt das Pyrazolin **24** (Smp. 82-83°, Ausb. 56%), dessen katalytische Hydrierung zu dem Pyrazolidin **7a** führte.

Die hier beschriebenen Verbindungen sind mittels Elementaranalysen, IR- und durch Doppelresonanzmessungen ergänzten NMR-Spektren charakterisiert.

L I T E R A T U R

- (1) R.Huisgen, Angew.Chem. 75(1963) 604, Angew.Chem.Intern.Ed. 2(1963) 565
- (2) "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings." Edited by R.H.Wiley, Interscience Publishers N.Y. 1967, p.279
- (3) V.Boekelheide and N.A.Fedoruk, J.Am.Chem.Soc. 90(1968) 3830, R.B.Greenwald, E.C.Taylor,ibid. 90(1968) 5272, H.Dorn und A.Otto, Chem.Ber. 101(1968) 3287, Tetrahedron 24(1968) 6809
- (4) G.Zinner, W.Kliegel, W.Ritter und H.Böhlke, Chem.Ber. 99(1966) 1678
- (5) R.Grashey, R.Huisgen and K.K.Sun and R.M.Moriarty, J.org.Chem. 30(1965) 74
- (6) W.J.Theuer and J.A.Moore J.org.Chem. 29(1964) 3734
- (7) E.Müller und W.Rundel, Chem.Ber. 90(1957) 1299, H.Dorn und H.Dilcher, Ann. 717(1968) 104
- (8) R.L.Hinman and D.Fulton, J.Am.Chem.Soc. 80(1958) 1895
- (9) R.L.Hinman, R.D.Ellefson and R.D.Campbell, J.Am.Chem.Soc. 82(1960) 3988
- (10) R.Huisgen, J.org.Chem. 33(1968) 2291
- (11) F.A.L.Anet, Can.J.Chem. 39(1961) 789
- (12) W.Oppolzer, Publikation in Vorbereitung
- (13) G.Weygand, G.Hilgetag: "Organ.-chem. Experimentierkunst", III.Auflage (1964) S.964
- (14) R.Huisgen, R.Grashey, H.Hauck und H.Seidl, Chem.Ber. 101(1968) 2548
- (15) Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Bd X/2, S.48, E.Schmitz: "Dreiringe mit zwei Heteroatomen", Springer 1967, S.98, E.Schmitz, D.Habisch, Rev.Chim.(Bukarest) 7(1962) 1281
- (16) E.Thielepape und O.Spreckelsen, Ber. 55(1922) 2935
- (17) L.Knorr und A.Weidel, Ber. 42(1909) 3525
- (18) T.Curtius, J.prakt.Chem. [2] 85(1912) 448