

INTRAMOLEKULARE CYCLOADDITIONEN VON AZOMETHINIMINEN, TEIL II⁽¹⁾:

REAKTIONEN VON UNGESAETTIGTEN HYDRAZIDEN MIT ALDEHYDEN

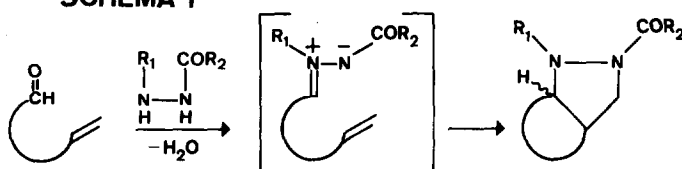
Wolfgang Oppolzer

Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG., 4002 Basel

(Received in Germany 2 March 1972; received in UK for publication 20 March 1972)

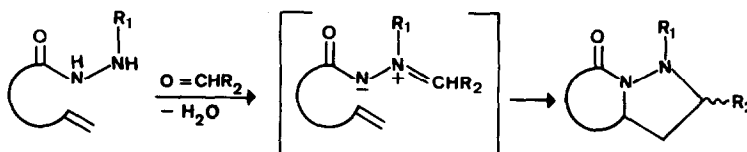
Die neulich beschriebene Kondensation von Aldehyden mit N-Acyl-N'-alkylhydrazinen führt offensichtlich zu nichtisolierbaren Azomethiniminen, die sich durch Cycloaddition an dipolarophile Olefine abfangen lassen⁽²⁾. Damit bot sich eine Möglichkeit an, ökonomisch und variabel intramolekulare Azomethinimin-Additionen durchzuführen. Beispielsweise reagierten olefinische Aldehyde glatt mit N-Acyl-N'-alkylhydrazinen unter regiospezifischer Bildung anellierter Pyrazolidine (Schema 1)⁽¹⁾.

SCHEMA 1

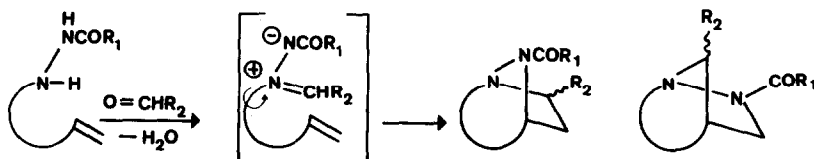


Weitere intramolekulare Varianten ergeben sich durch die analoge Reaktion von Aldehyden mit N-Alkenoyl-N'-alkylhydrazinen (Schema 2), respektive mit N-Acyl-N'-alkenylhydrazinen (Schema 3).

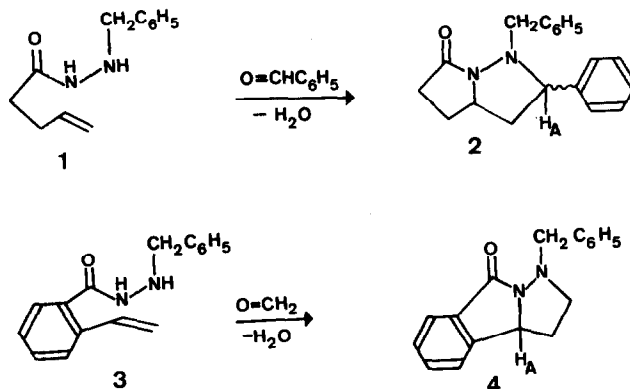
SCHEMA 2



SCHEMA 3



N-Allylacetyl-N'-benzylhydrazin **1** (*) wurde mit 1 Aequ. Benzaldehyd in Xylol unter Rückfluss 16 Std. zum Sieden erhitzt, wobei man das Kondensat durch Molekularsieb leitete. Das eingedampfte Reaktionsgemisch ergab nach Kristallisation aus Essigester das anellierte Pyrazolidin **2** (**) (Smp 141-143°, IR(CH₂Cl₂): 1711 cm⁻¹, NMR(CDCl₃): δ_{H_A} = 4,5 ppm (dd, J₁ = 10, J₂ = 7,5 Hz)) als einziges isolierbares Addukt in 70% Ausbeute.



Gleichfalls regiospezifisch verlief die entsprechende Umsetzung des *o*-Vinylbenzoesäurehydrazids **3** (*) mit 1,3 Aequ. Paraformaldehyd unter Bildung des Pyrazoloindols **4** (Oel, IR(CH₂Cl₂): 1711 cm⁻¹, NMR(CDCl₃): δ_{H_A} = 4,79 ppm (t, J = 8 Hz) 90% Ausbeute).

Während bei den durch Schema 1 und Schema 2 charakterisierten intramolekularen Additionen die Bildung von überbrückten Pyrazolidinen nicht nachgewiesen werden konnte, liess die Reaktion von N-Acyl-N'-alkenylhydrazinen mit Aldehyden (Schema 3) nur überbrückte Produkte erwarten: Je nach der Additionsrichtung des intermediären Dipols sollte im Addukt der acylierte Stickstoff Bestandteil der kürzeren oder längeren Brücke sein.

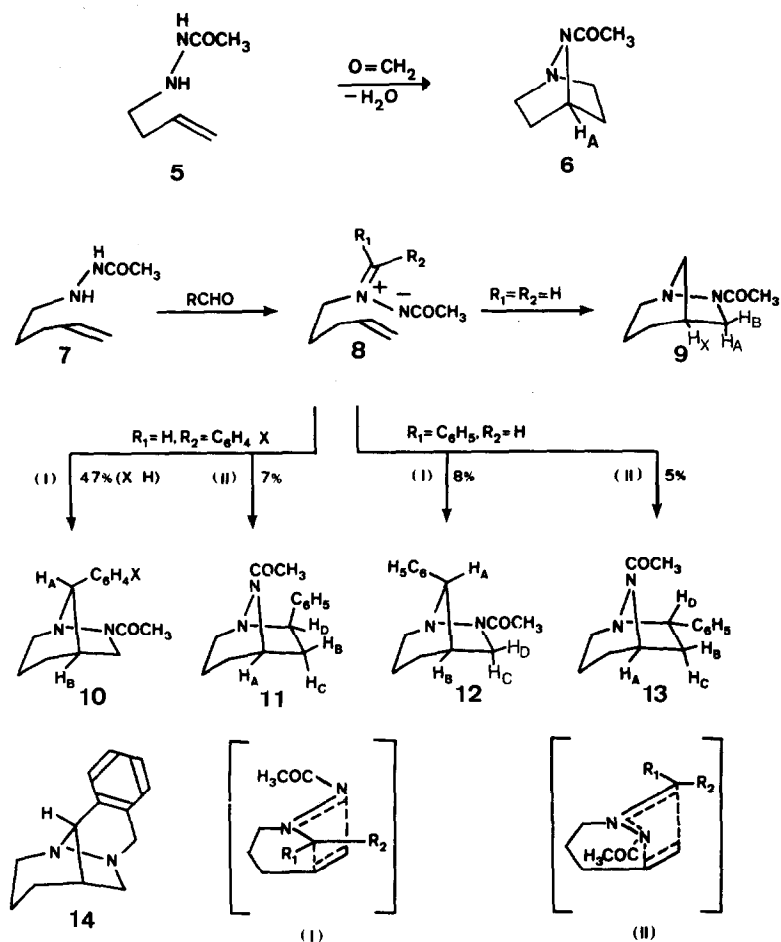
Nach Umsetzung des N-Acetyl-N'-but-3-enylhydrazins **5** (***) mit 2 Aequ. Paraformaldehyd in siedendem Xylol (5 Std. unter kontinuierlicher Entfernung des abgespaltenen Wassers) wurde das Diazabicycloheptan **6** (Oel, NMR(CDCl₃): δ_{H_A} = 4,9 ppm, (t, J = 4,5 Hz)) als einziges Addukt in 40% Ausbeute isoliert.

Unter den gleichen Bedingungen ergab das homologe N-Acetyl-N'-pent-4-enylhydrazin **7** (***) als einziges isolierbares Addukt das Diazabicyclooctan **9** (Oel, NMR(CDCl₃): δ_{H_A} = 3,41, δ_{H_B} = 3,64 ppm, J_{AB} = 10,5, J_{AX} = 0, J_{BX} = 5 Hz) in 69% Ausbeute.

(*) Hergestellt durch Reduktion des entsprechenden N-Acyl-benzalhydrazins mit Natriumborhydrid in wässrigem Dioxan.

(**) Die Konfiguration des sterisch einheitlichen Produktes **2** ist unbestimmt.

(***) Hergestellt durch Alkylierung von Essigsäurehydrazid mit 0,3 Aequ. Alkenylbromid in N,N-Dimethylformamid (3 Tage 25°).



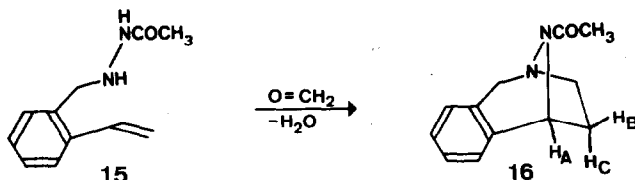
Vergleicht man die aus den NMR-Spektren ersichtlichen Strukturen der Produkte **6** und **9**, so fällt auf, dass bei den Reaktionen $5 \rightarrow 6$ und $7 \rightarrow 9$ die Additionsrichtungen der intermediären Dipole völlig verschieden sind.

Weniger einheitlich verlief die Reaktion von N-Acetyl-N'-pent-4-enylhydrazin **7** mit 10 Äqu. Benzaldehyd, wobei das Hauptprodukt **10**, X=H (Smp 73-75°, NMR(CDCl₃) $\delta_{\text{H}_A}=4,08$ ppm, $J_{\text{AB}}=0$ Hz) in 47% Ausbeute anfiel. Die Konfiguration des Adduktes **10**, X=H folgt eindeutig aus dessen Überführung (durch hydrolytische Entfernung der Acetylgruppe mit CH₃OH/HCl und nachfolgendem Ringschluss mit CH₂O/HCl) in das überbrückte Phthalazin **14** (Smp(.HCl) 196-199°). Aus der nach Kristallisation des Hauptproduktes **10**, X=H verbleibenden Mutterlauge konnten gaschromatographisch die Isomeren **11** (NMR(CDCl₃): $\delta_{\text{H}_A}=4,90$, $\delta_{\text{H}_B}=2,32$, $\delta_{\text{H}_C}=2,51$, $\delta_{\text{H}_D}=4,32$ ppm, $J_{\text{AB}}=6$,

$J_{AC}=1$, $J_{BD}=5$, $J_{CD}=8$ Hz, 7% Ausbeute), **12** (NMR(CDCl₃): $\delta_{H_A}=4,13$, $\delta_{H_D}=3,65$, $\delta_{H_D}=3,86$ ppm, $J_{AB}=2$, $J_{BC}=0$, $J_{BD}=5,0$, $J_{CD}=11$ Hz, 8% Ausbeute) und **13** (NMR(CDCl₃): $\delta_{H_A}=4,90$, $\delta_{H_D}=4,40$ ppm, $J_{BD}=J_{CD}=8$ Hz, 5% Ausbeute isoliert werden. Zieht man in Betracht, dass im Laufe der Reaktion **7** \longrightarrow **8** \longrightarrow **10** + **11** + **12** + **13** ein synchroner Cycloadditionsschritt aus sterischen Gründen nur die endo-orientierten Uebergangszustände (I) und (II) passieren kann und dass das Produktverhältnis kinetisch kontrolliert ist (*), so folgt aus der beobachteten Stereochemie, dass der intermediäre Azomethinimin-Dipol zu 82% in der Z-Konfiguration **8**, $R_1=H$, $R_2=C_6H_5$ und zu 18% in der E-Konfiguration **8**, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$ reagierte.

Einen ähnlichen Verlauf nahm die Reaktion von N-Acetyl-N'-pent-4-enylhydrazin **7** mit *p*-Nitrobenzaldehyd, wobei das Hauptprodukt **10**, $X=NO_2$ (Smp 128-129,5°, NMR (CDCl₃): $\delta_{H_A}=4,22$ ppm, $J_{AB}=0$ Hz) in 35% Ausbeute isoliert wurde.

Die analoge ^AUmsetzung von N-Acetyl-N'-*o*-vinylbenzylhydrazin **15** (**) mit 2 Aeq. Paraformaldehyd in siedendem Xylol/Diäthylenglykoldimethyläther (12:1) ergab als einziges isolierbares Addukt das 2,5-Imino-2-benzazepin **16** (Smp 113-115°, NMR (CDCl₃): $\delta_{H_A}=5,46$ ppm, $J_{AB}=5$, $J_{AC}=1,5$ Hz, 40% Ausbeute).



Die Umkehr der Additionsrichtung, die man beim Vergleich der Reaktionen **7** \longrightarrow **9** und **15** \longrightarrow **16** beobachtet, ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass im letzteren Falle die dipolarophile Doppelbindung durch einen Phenylring substituiert ist.

Die hier beschriebenen Verbindungen sind mittels Elementaranalysen oder Massenspektren, sowie durch IR- und mit Doppelresonanzmessungen ergänzte NMR-Spektren charakterisiert.

(*) In siedendem Xylol innerhalb von 3 Std., sowie unter den Bedingungen der gaschromatographischen Analyse wandeln sich die Produkte **10**, $X=H$, **11**, **12** und **13** nicht ineinander um.

(**) Hergestellt durch Reduktion des *o*-Vinylbenzaldehyd-N-acetylhydrazons mit Natriumborhydrid.

L I T E R A T U R

- (1) Teil I: W. Oppolzer, Tetrahedron letters, 1970, 3091.
- (2) W. Oppolzer, ibid., 1970, 2199.