

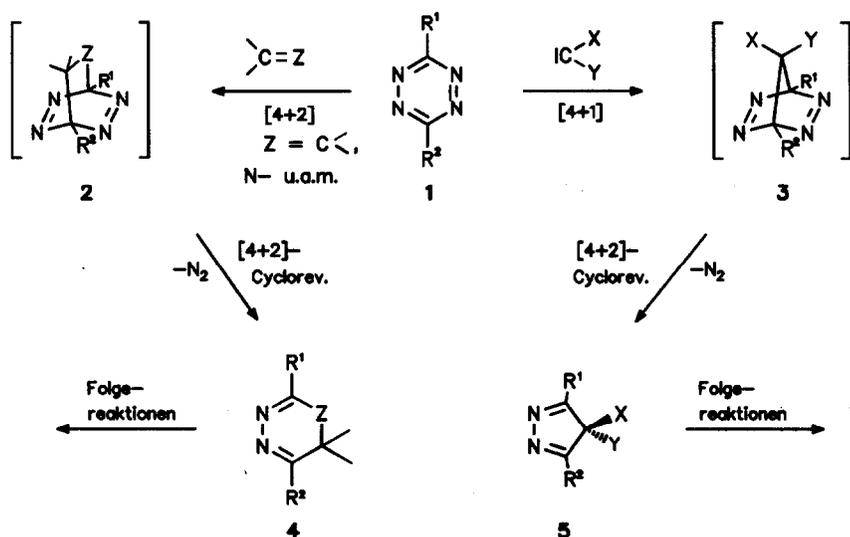
NUCLEOPHILE SINGULETT-CARBENE IN DER INVERSEN [4+1]- CYCLOADDITION: EINE NEUE ISOPYRAZOL-SYNTHESE

Andreas Kümmell und Gunther Seitz*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität Marburg
 Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn 1, Deutschland

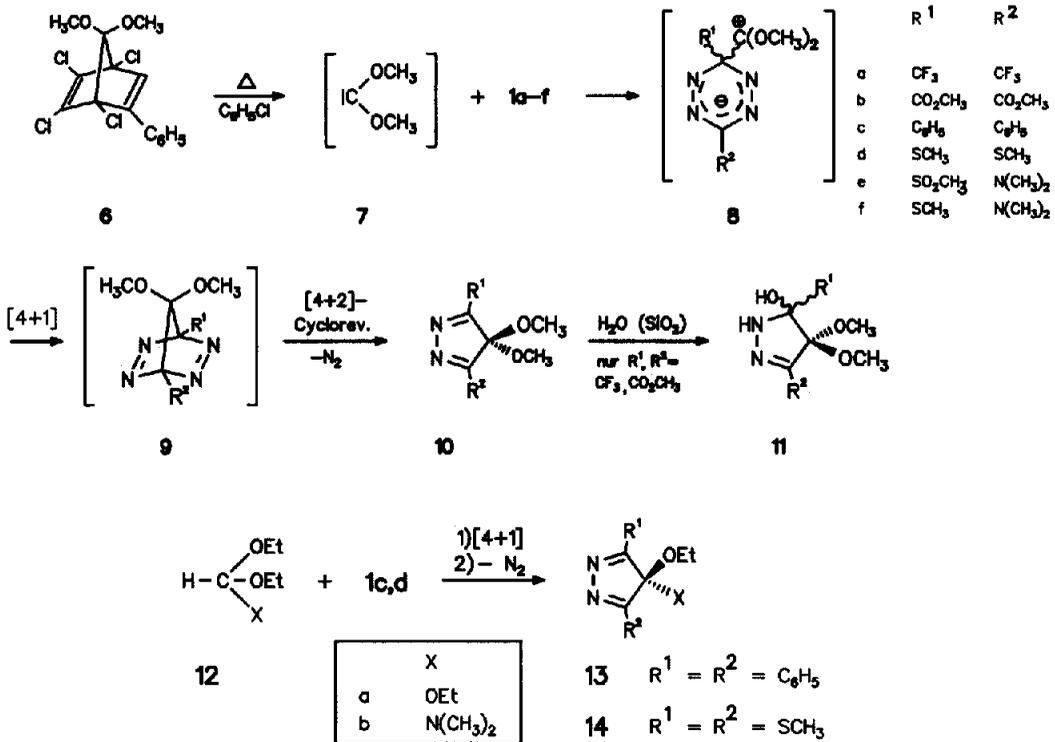
Abstract: Dimethoxycarbene, generated from the norbornadienone ketal 6 or from triethyl orthoformate 12a can be trapped by various 1,2,4,5-tetrazines 1 to yield the corresponding isopyrazoles 10 in high yields via [4+1]-cycloaddition followed by [4+2]-cycloreversion. The less nucleophilic methoxy- or chlorophenylcarbenes react with the most activated tetrazine 1a only.

Funktionalisierte Tetrazine des Typs 1 haben sich in den letzten Jahren als außerordentlich reaktive Diazadienkomponenten gegenüber einer Vielzahl von Dienophilen und Heterodienophilen erwiesen¹⁾. In einer Reaktionsfolge aus [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf und sich anschließender [4+2]-Cycloreversion wurden eine Reihe funktio-



nisierter Pyridazine bzw. Triazine leicht zugänglich. Im Gegensatz dazu sind Beispiele für die ebenfalls Orbitalsymmetrie-erlaubte inverse [4+1]-Cycloaddition, die über das instabile Tetraazanorbornadien 3 zu neuen Isopyrazolen 5 führt, bisher selten^{2,3)}.

Die hohe Reaktivität unterschiedlich substituierter Tetrazine **1** gegenüber den carbenoiden Isonitrilen, die in einer Kaskade aus [4+1]-Cycloaddition, [4+2]-Cycloreversion und 1,5-H-Shift zu neuen Pyrazolen führt²⁾, ließ ähnliches Reaktionsverhalten auch für nucleophile Carbene erwarten⁴⁾.



Tatsächlich läßt sich das durch Thermolyse des Norbornadienderivates **6** (in Chlorbenzol) generierte, stark nucleophile Dimethoxycarben **7**⁵⁾ durch die Tetrazine **1a-f** in der Regel quantitativ abfangen unter Bildung entsprechend substituierter Isopyrazolketale **10a-f** (s. Tabelle 1).

Es erscheint plausibel, daß primär [4+1]-Cycloaddition zum instabilen Tetraazanorbornadienonketal **9** stattfindet; eine Entscheidung zwischen konzertiertem und zweistufigem Mechanismus mit **8** als dipolarer Zwischenstufe ist bisher nicht möglich. Die ausgeprägte Winkelspannung von **9** macht die Stickstoffeliminierung im Sinne einer [4+2]-Cycloreversion zur raschen Folgereaktion. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel lassen sich die Verbindungen **10c-f** als gelbe Feststoffe isolieren, **10a** und **b** addieren spontan je ein Molekül Wasser unter Bildung der kristallinen, farblosen "Hydrate" **11a,b**.

Tabelle 1

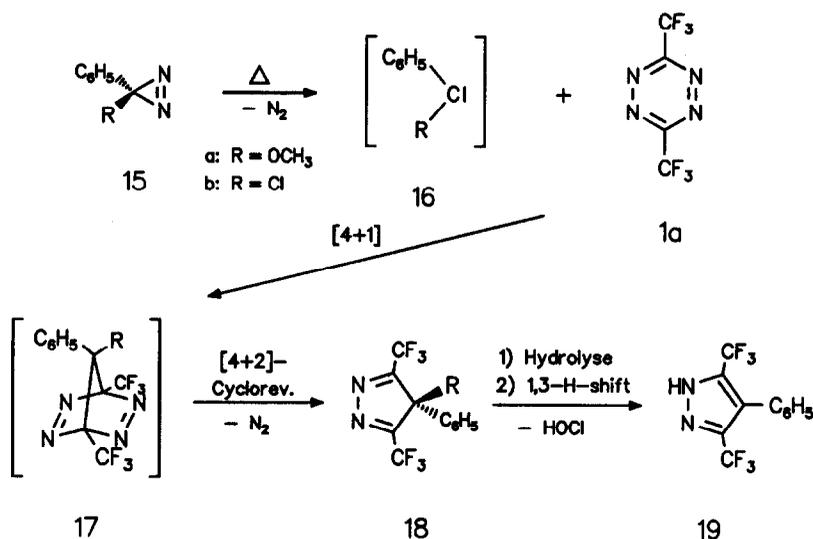
Ausgewählte Daten der Isopyrazole 10c, 10d, 11a, 14b, 18a und 19.

Nr.	R ¹	R ²	Schmp. [°C] Ausb. [%]	¹³ C-NMR-Daten (100 MHz δ(ppm)/TMS; CDCl ₃)
10c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	167 85	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, CH ₃).
10d	SCH ₃	SCH ₃	58 80	171.5(q, C-3/5, ³ J _{CH} =3.6 Hz), 11.50(spt, C-4, ³ J _{CH} = 4.6 Hz), 52.0(q, OCH ₃ , ¹ J _{CH} =145 Hz), 13.2(q, SCH ₃ , ¹ J _{CH} =143 Hz).
11a	CF ₃	CF ₃	58 88	141.3(dq, C-3, ² J _{CF} =37 Hz, ³ J _{CH} =8.5 Hz), 121.9(q, CF ₃ , ¹ J _{CF} =284 Hz), 119.6(q, CF ₃ , ¹ J _{CF} =271 Hz), 106.7(d, C-4, ³ J _{CH} =3.9 Hz), 93.1(q, C-5, ³ J _{CF} =32 Hz), 53.0(q, CH ₃ , ¹ J _{CH} =146 Hz), 52.4(q, CH ₃ , ¹ J _{CH} =146 Hz).
14b	SCH ₃	SCH ₃	82 78	173.6(C-3/5), 109.6(C-4), 60.7(OCH ₂), 37.0(NCH ₃), 15.0 (CH ₂ CH ₃), 13.4(SCH ₃).
18a	CF ₃	CF ₃	(Öl) 35	168.8(q, C-3/5, ² J _{CF} =36 Hz), 130.3(d, C-4', ¹ J _{CH} =161 Hz), 129.6(d, C-3'/5', ¹ J _{CH} =162 Hz), 125.4(s, C-1'), 124.2(d, C-2'/6', ¹ J _{CH} =164 Hz), 118.4(q, CF ₃ , ¹ J _{CF} = 276 Hz), 101.3(s, C-4), 55.6(q, CH ₃ , ¹ J _{CH} =145 Hz).
19	CF ₃	CF ₃	159 33	137.0(q, C-3/5, ² J _{CF} =32 Hz), 129.7(d, C-2'/6', ¹ J _{CH} = 160 Hz), 129.0(d, C-4', ¹ J _{CH} =162 Hz), 128.4(d, C-3'/5', ¹ J _{CH} =162 Hz), 126.8(s, C-1'), 121.9(s, C-4), 119.8(q, CF ₃ , ¹ J _{CF} =270 Hz).

In Anbetracht der leichten Verfügbarkeit von Orthoameisensäurederivaten wie **12a** und **b** haben wir auch deren Eignung als Carbenquelle⁵⁾ in [4+1]-Cycloadditionen mit den Tetrazi-
nen **1c** und **d** untersucht. Mehrstündiges Erhitzen in siedendem **12a** bzw. **b** führt auch hier
zur Bildung entsprechender Isopyrazolketale **13** bzw. **14**, die als intensiv gelbe kristalline
Verbindungen in fast quantitativer Ausbeute isoliert werden können.

Die Grenzen der neuen, durch cheletrope [4+1]-Cycloaddition eingeleiteten Isopyrazolsyn-
these werden sichtbar bei Einsatz von ambiphilen statt nucleophiler Singulettcarbene wie
des Methoxyphenylcarbens **16a**⁶⁾ oder des Chlorphenylcarbens **16b**⁷⁾. Beide lassen sich durch
Thermolyse der entsprechend substituierten Diazirine **15** leicht generieren, ihre verminder-
te Nucleophilie^{8),9)} ist aber nur noch ausreichend für eine [4+1]-Cycloaddition mit dem
besonders aktivierten Tetrazin **1a**.

Mit Methoxyphenylcarben **16a** entsteht bei 25°C in n-Pentan über **17a** und anschließender N₂-
Eliminierung in 35% Ausbeute das Isopyrazol **18a** als gelbe Flüssigkeit. Das aus Chlorphenyl-
carben **16b** in analoger Reaktionsfolge gebildete **18b** ist unter den Reaktionsbedingungen (sie-



ndendes CCl_4 , Chromatographie an Kieselgel) instabil. Hydrolyse unter Abspaltung von unterchloriger Säure (möglicherweise nach [1,5]-Chlorverschiebung) und Aromatisierung unter 1,3-Wasserstoffverschiebung führt zum stabilen Pyrazol 19, das in 33% Ausbeute isoliert werden kann. Carbene, die ausschließlich alkyl- oder arylsubstituiert sind, reagieren als Triplettcarbene erwartungsgemäß nicht im Sinne einer [4+1]-Cycloaddition und nachfolgender [4+2]-Cycloreversion.

Danksagung - Unser Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für großzügige finanzielle Förderung, der BAYER AG und der HOECHST AG für Chemikalienspenden.

Literatur und Anmerkungen

1. Übersicht: D.L.Boger, S.M.Weinreb, Hetero Diels Alder Methodology in Organic Synthesis, Academic Press, Inc. New York 1987.
2. P.Imming, R.Mohr, E.Müller, W.Overheu, G.Seitz, Angew.Chem. 94 (1982) 291; Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 21 (1982) 284; sowie G.Seitz, S.Dietrich, R.Dhar, W.Massa, G.Baum, Arch.Pharm. (Weinheim) 319 (1986) 798.
3. H.Möhrle, H.Dwuletzki, Chemiker-Ztg. 111 (1987) 9.
4. Übersichten: W.Schoeller in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl., Bd.E19b, Teil 1, S.1, Thieme, Stuttgart 1989 sowie H.Heydt, M.Regitz, *ibid.* Teil 2, S. 1628 und 1746.
5. R.W.Hoffmann, H.Häuser, Tetrahedron Letters 1964, 197 sowie Tetrahedron 21 (1965) 891; R.W.Hoffmann, K.Steinbach, B.Dittrich, Chem.Ber. 106 (1973) 2174; R.W.Hoffmann, M.Reiffen, *ibid.* 110 (1977) 37.
6. R.A.Moss, S.Shen, L.M.Hadel, G.Kmiecik-Lawrynowics, J.Wlostowska, K.Krog-Jespersen, J.Am.Chem.Soc. 109 (1987) 4341 und dort zit. Lit.
7. Übersichten: C.Wentrup in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd.E19b, Teil 1, S. 977, Thieme Stuttgart 1989; M.T.H.Liu, Chem.Soc.Rev. 11 (1982) 127.
8. Zum Selektivitätsindex von Carbenen des Typs CXY s. R.A.Moss, Acc.Chem.Res. 13 (1980) 58.
9. Zur Grenzorbitalbetrachtung der Carbenselektivität s. C.Wentrup, Reactive Molecules, S.237, Wiley, New York 1984.

(Received in Germany 25 January 1991)