

[4+1]-Cycloaddition von Benzylisonitril an cyclische Azadiensysteme des 1,2,4,5-Tetrazins und 1,2,4-Triazins^{*)}

Xiao-guang Yang, Rainer John und Gunther Seitz*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 12. Oktober 1990

Eine Reihe donorstibstituierter 1,2,4,5-Tetrazine wie **1a-e** sowie die 1,2,4-Triazine **7a** und **b** reagieren mit Benzylisonitril in einer Reaktionsfolge von [4+1]-Cycloaddition und [4+2]-Cycloreversion zu instabilen, antiaromatischen Zwischenstufen **4a-e** bzw. **8a,b**. In einem weiteren, stabilisierenden Reaktionsschritt erfolgt 1,5-Wasserstoffverschiebung zu den entspr. Azomethinen. Die neuen Pyrazole **5a-e** sind als stabile, kristalline Verbindungen in hohen Ausbeuten isolierbar; im Gegensatz dazu werden die Pyrrole **9a** und **b** mit Kieselgel/Wasser zu Benzaldehyd und den entspr. Aminopyrrolen **10a** und **b** hydrolysiert.

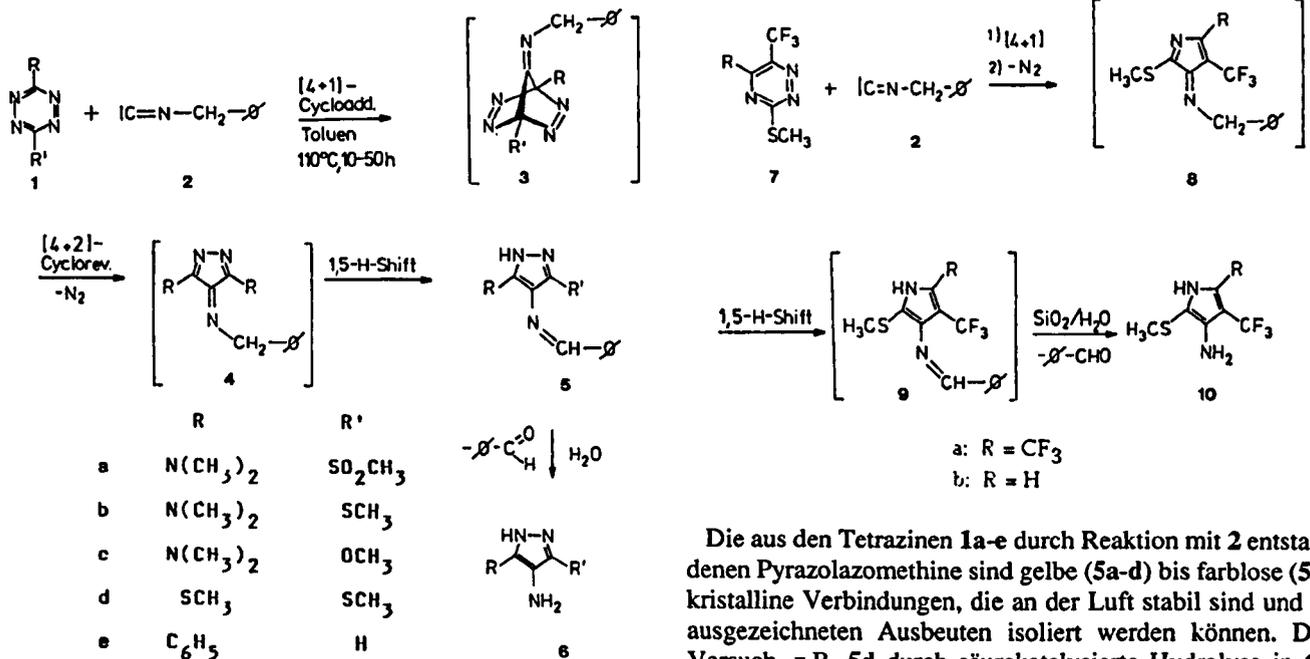
[4+1]-Cycloaddition of Benzyl Isonitrile with Cyclic Azadiene Systems of 1,2,4,5-Tetrazines and 1,2,4-Triazines

Various donor substituted 1,2,4,5-tetrazines **1a-e** and 1,2,4-triazines **7a,b** react with benzyl isocyanide in a sequence of [4+1]-cycloaddition and [4+2]-cycloreversion steps to yield the unstable antiaromatic intermediates **4** and **8**, respectively. Subsequent [1,5-H]-shift leads to the corresponding azomethines. The pyrazoles **5a-e** are isolable in high yields as stable crystalline compounds, whereas the pyrroles **9a** and **b** are hydrolyzed by SiO₂/H₂O to yield benzaldehyde and the aminopyrroles **10a** and **10b**.

Die hohe Reaktivität der *s-cis*-fixierten Azadiensysteme in 1,2,4,5-Tetrazinen vom Typ **1** und in 1,2,4-Triazinen vom Typ **7** gegenüber donorstibstituierten Nitrilen¹⁻⁴⁾ bietet ergiebige Möglichkeiten, durch [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf⁵⁾ 1,2,4- bzw. 1,3,5-Triazine herzustellen mit pharmakologisch interessantem Substitutionsmuster. Wie wir kürzlich fanden, reagiert die CN-Funktion der isomeren Isocyanide anders^{6,7)}. Hier beobachtet man nicht [4+2]- sondern [4+1]-Cycloaddition^{8,9)} mit nachfolgender [4+2]-Cycloreversion. Reaktionsprodukte sind demzufolge nicht Triazine, sondern Pyrazole oder Pyrrole.

Wir berichten hier über weitere Umsetzungen unterschiedlich funktionalisierter Tetrazine **1a-e** bzw. der Triazine **7a,b** mit Benzylisonitril zu bisher unbekanntenen, push-pull-substituierten Pyrazol- bzw. Pyrrolderivaten **5** und **10**.

Im ersten Reaktionsschritt verhält sich das Isonitril wie ein nucleophiles Carben und addiert sich in 1,4-Position der unterschiedlich substituierten Diazadiensysteme von **1a-e** bzw. **7a,b**. Nicht isolierbare Zwischenstufen sind die hochgespannten Azanorbornadienimine z.B. vom Typ **3**, die unter N₂-Eliminierung im Sinne einer [4+2]-Cycloreversion glatt zu den antiaromatischen, ebenfalls nicht isolierbaren Azapentafulvenen **4** bzw. **8** reagieren. Da die 1,5-H-Verschiebung der Benzylprotonen eine gute Stabilisierungsmöglichkeit bietet, ist die Aromatisierung zu den entspr. Pyrazolen **5** bzw. den Pyrrolen **9** rasche Folgereaktion.



Die aus den Tetrazinen **1a-e** durch Reaktion mit **2** entstandenen Pyrazolazomethine sind gelbe (**5a-d**) bis farblose (**5e**) kristalline Verbindungen, die an der Luft stabil sind und in ausgezeichneten Ausbeuten isoliert werden können. Der Versuch, z.B. **5d** durch säurekatalysierte Hydrolyse in **6d**

^{*)} Herrn Prof. Dr.rer.nat. Dr.med. Ernst Mutschler mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

umzuwandeln, führte zu teerartigen, nicht isolierbaren Zeretzungsprodukten¹⁰. Im Gegensatz zu den Pyrazolen 5 fallen die Pyrrolderivate 9 als Öle an und erweisen sich bei der erforderlichen *sc* Reinigung als instabil. Wasserhaltiges Kieselgel führt zur quantitativen Hydrolyse der Schiff'schen Basen 9a,b. Unter Abspaltung von Benzaldehyd entstehen in mittleren Ausbeuten die stabilen Aminopyrrole 10a und 10b¹⁰.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir vielmals für großzügige finanzielle Unterstützung, der Hoechst AG, der Kali-Chemie AG und der BAYER AG für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Pyrazole 5a, c und d

Zur Lösung von je 2.5 mmol der Tetrazine 1a,c,d in 15 ml Toluol gibt man je 351 mg (3 mmol) 2 in 3 ml Toluol und erhitzt mehrere h unter Rückfluß (1a: 10 h; 1c: 50 h; 1d: 7 h). Der nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemp. entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 2 ml n-Hexan gewaschen und umkristallisiert.

3-(Dimethylamino)-5-methylsulfonyl-4-N-benzylidenaminopyrazol(5a)

Ausb. 690 mg (95%) gelbe Kristalle; Schmp. 206°C (Toluol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3190, 3110; 3020; 2920; 1595; 1485; 1420; 1315; 1210; 1180; 1130; 1020; 960; 780; 765; 748; 700 cm^{-1} .- ¹H-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 12.10 (bs; 1H, NH), 8.80 (s; 1H, Azomethin-H), 7.80 (mc; 2H, Aromaten-H), 7.50 (mc; 3H, Aromaten-H), 3.26 (s; 3H, SO₂CH₃), 3.10 (s; 6H, N(CH₃)₂).- ¹³C-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 159.19 (CH=N-), 138.46 (C-3), 138.20 (C-5), 131.46 (C-4), 129.73, 129.55, 129.0, 126.08, 128.84 (Aromaten-C), 42.82 (SO₂CH₃), 41.06 (N(CH₃)₂).- MS (70 eV): m/z (%) = 292 (24, M⁺), 91 (100).- UV (CH₂Cl₂): λ max (lg ϵ) = 258 (4.12), 355 nm (3.68).- C₁₃H₁₆N₄O₂S (292.6) Ber. C 53.4 H 5.52 N 19.2 Gef. C 53.3 H 5.76 N 19.0.

3-(Dimethylamino)-5-(methylthio)-4-(N-benzylidenamino)-pyrazol(5b)

Zu einer Lösung von 428 mg (2.5 mmol) 1b in 15 ml Toluol tropft man unter Rühren eine Lösung von 351 mg (3 mmol) Benzylisocyanid in 2 ml Toluol und erhitzt 45 h unter Rückfluß. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. verbliebene Rückstand wird *sc* an Kieselgel gereinigt (Säule: 20 x 3 cm; n-Hexan/Ethylacetat 1:1).- Ausb. 500 mg (66%) gelbe Kristalle; Schmp. 131°C (n-Hexan/Ethylacetat 8:2).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3110; 3020; 2920; 1600; 1530, 1480; 1445; 1420; 1365; 1310; 1210; 1020; 935; 760; 700; 690 cm^{-1} .- ¹H-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 11.30 (bs; 1H, NH), 8.65 (s; 1H, Azomethin-H), 7.88-7.80 (mc; 2H, Aromaten-H), 7.50-7.38 (mc; 3H, Aromaten-H), 3.05 (s; 6H, N(CH₃)₂), 2.48 (s; 3H, SCH₃).- ¹³C-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 154.11, 138.87, 130.78, 129.66, 129.48, 128.39, 128.19, 40.96, 16.84.- MS (70 eV): m/z (%) = 260 (100, M⁺).- UV (CH₂Cl₂): λ max (log ϵ) = 252 (4.13), 362 nm (3.91).- C₁₃H₁₆N₄S (260.4) Ber. C 60.0 H 6.19 N 21.5 S 12.3 Gef. C 60.0 H 6.16 N 21.8 S 12.2.

3-(Dimethylamino)-5-methoxy-4-N-benzylidenamino-pyrazol(5c)

Ausb. 600 mg (98%) gelbe Kristalle, Schmp. 207°C (Toluol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3195; 3140; 3040; 2925; 1600; 1540; 1480; 1400; 1340; 1230; 1210; 1080; 940; 930; 755; 745; 725; 690 cm^{-1} .- ¹H-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 10.20 (bs; 1H, NH), 8.75 (s; 1H, Azomethin-H), 7.80-7.60 (mc; 2H, Aromaten-H), 7.40-7.25 (mc; 3H, Aromaten-H), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 3.20 (s; 6H, N(CH₃)₂).- ¹³C-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 157.81, 148.99, 148.51, 140.13, 129.48, 129.32, 127.39, 55.09, 40.57.- MS (70 eV): m/z (%) = 244 (100, M⁺).- UV (CH₂Cl₂): λ max (log ϵ) = 238 (4.18), 353 nm (4.26).- C₁₃H₁₆N₄O (244.3) Ber. C 63.9 H 6.6 N 22.9 Gef. C 64.0 H 6.55 N 22.9.

3,5-Bis(methylthio)-4-(N-benzylidenamino)pyrazol(5d)

Ausb. 600 mg (90%) gelbe Kristalle; Schmp. 118°C (n-Hexan/Ethylacetat 9:1).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3110; 3020; 2920; 1610; 1570; 1470; 1445; 1310; 1150; 995; 962; 870; 760; 705; 692 cm^{-1} .- ¹H-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 12.30 (bs; 1H, NH), 8.72 (s; 1H, Azomethin-H), 7.94-7.91 (mc; 2H, Aromaten-H), 7.52-7.48 (mc; 3H, Aromaten-H), 2.54 (s; 6H, SCH₃).- ¹³C-NMR ([D₆]-Aceton): δ = 158.81 (CH=N-), 138.05 (C-3/C-5), 133.21 (C-4), 131.73, 131.64, 129.78, 129.55, 129.01, 128.84 (Aromaten-C), 16.46 (SCH₃).- MS (70 eV): m/z (%) = 263 (100, M⁺).- UV (CH₂Cl₂): λ max (log ϵ) = 267 (4.31), 325 (3.91).- C₁₂H₁₃N₃S₂ (263.4) Ber. C 54.7 H 4.98 N 15.9 S 24.4 Gef. C 54.6 H 4.82 N 15.7 S 24.2.

3-Phenyl-4-(N-benzylidenamino)-pyrazol(5e)

Zu einer Lösung von 395 mg (2.5 mmol) 1e in 15 ml Toluol tropft man unter Rühren eine Lösung von 351 mg (3 mmol) Benzylisocyanid in 2 ml Toluol. Es entweicht spontan N₂, und ein farbloser Niederschlag fällt aus. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird der Niederschlag abfiltriert, mit 3 ml n-Hexan gewaschen und aus Toluol umkristallisiert.- Ausb. 560 mg (90%) farblose Kristalle, Schmp. 170°C (Toluol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200; 3120; 3050; 2960; 2900; 1620; 1490; 1440; 1345; 1305; 1100; 950; 840; 770; 705 cm^{-1} .- ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 12.00 (bs; 1H, NH), 8.74 (s; 1H, Azomethin-H), 8.02-7.85 (mc; 5H, Aromaten-H), 7.51-7.42 (mc; 5H, Aromaten-H), 7.35 (s; 1H, Pyrazol-H).- ¹³C-NMR (CD₃OD): δ = 159.97, 138.43, 133.96, 132.18, 130.21, 130.17, 130.13, 129.99, 129.75, 129.54, 129.26, 128.73, 126.97.- MS (70 eV): m/z (%) = 247 (93, M⁺), 170 (100).- UV (CH₂Cl₂): λ max (log ϵ) = 258 (4.31), 325 nm (4.05).- C₁₆H₁₃N₃ (247.3) Ber. C 77.7 H 5.30 N 17.0 Gef. C 77.4 H 5.27 N 16.9.

3-Amino-2-methylthio-4,5-bis(trifluormethyl)pyrrol(10a)

2.6 g (10 mmol) 7a und 2.34 (20 mmol) 2 werden in 20 ml Chlorbenzol gelöst und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach destillativem Abtrennen des Lösungsmittels wird das ölige Reaktionsgemisch in 1 ml Dichlormethan aufgenommen und *sc* (Säule 40 cm x 2.5 cm; Dichlormethan) getrennt. Der nach Entfernen des Elutionsmittels i.Vak. erhaltene, feste Rückstand wird mehrmals aus n-Hexan umkristallisiert.- Ausb. 1.9 g (71%) farblose Plättchen; Schmp. 98°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380; 3310; 3140; 3060; 2940; 2840; 2740; 1600; 1515; 1490; 1450; 1365; 1330; 1255; 1220; 1175; 1140; 1090; 985; 780; 760; 735; 715; 680, 605 cm^{-1} .- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.24 (s; 3H, SCH₃), 3.74 (bs; 2H, NH₂), 8.70 (bs; 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.4 (q; SCH₃, ¹J_{CH} = 142 Hz), 103.7 (q; C-4, ²J_{CF} = 37 Hz), 107.3 (s; C-3), 118.2 (q; C-5, ²J_{CF} = 37 Hz), 119.6 (q; CF₃, ¹J_{CF} = 268 Hz), 122.6 (q; CF₃, ¹J_{CF} = 267 Hz), 135.8 (s; C-2).- MS (70 eV): m/z (%) = 264 (100, M⁺).- C₇H₆F₆N₂S (264.2) Ber. C 31.8 H 2.29 N 10.6 Gef. C 32.0 H 2.34 N 10.6.

3-Amino-2-methylthio-4-trifluormethyl-pyrrol(10b)

1.95 g (10 mmol) 7b, gelöst in 20 ml Chlorbenzol, werden zusammen mit 2.34 g (20 mmol) 2 3 d unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. verbleibende Rückstand wird *sc* (Säule 40 cm x 2.5 cm; Dichlormethan) aufgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhält man ein farbloses Öl, das bei ca. 5°C langsam kristallisiert.- Ausb. 630 mg (32%) farblose Kristalle; Schmp. 54°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390; 3320; 3120; 3040; 2910; 2700; 2620; 1585; 1515; 1480; 1420; 1370; 1315; 1265; 1225; 1170; 1130; 1095; 1080; 1060; 975; 930; 795; 745; 710; 695; 630 cm^{-1} .- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.19 (s; 3H, SCH₃), 3.60 (bs; 2H, NH₂), 6.88 (s; 1H, 5-H), 8.11 (bs; 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.9 (q; SCH₃, ¹J_{CH} = 140 Hz), 105.1 (q; C-4, ²J_{CF} = 36 Hz), 105.6 (s; C-3), 118.2 (d; C-5, ¹J_{CH} = 190 Hz), 124.1 (q; CF₃, ¹J_{CF} = 266 Hz), 133.7 (s; C-2).- MS (70 eV): m/z (%) = 196 (100, M⁺).- C₆H₇F₃N₂S (196.2) Ber. C 36.7 H 3.60 N 14.3 Gef. C 36.8 H 3.58 N 14.3.

Literatur

- 1 G. Seitz und W. Overheu, *Chemiker-Ztg.* **103**, 230 (1979).
- 2 G. Seitz und R. Mohr, *Chemiker-Ztg.* **109**, 348 (1985).
- 3 G. Seitz und H. Waßmuth, *Chemiker-Ztg.* **112**, 281 (1988).
- 4 G. Seitz und R. John, *Chem. Ber.* **122**, 1381 (1989); vgl. auch G. Seitz und J. Richter, *Chem. Ber.* **122**, 2177 (1989).
- 5 Zusammenfassung: D.L. Boger, S.M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in: Organic Synthesis*, S. 335, Academic Press, New York 1987.
- 6 P. Imming, R. Mohr, E. Müller, W. Overheu und G. Seitz, *Angew. Chem.* **94**, 291 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 284 (1982).
- 7 G. Seitz, S. Dietrich, R. Dhar, W. Massa und G. Baum, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 798 (1986) und dort zit. Lit.
- 8 Zusammenfassung: H.M. Walborsky und M.P. Periasamy in: S. Patai und Z. Rappoport, *The Chemistry of the Cyano Group, Supplement C*, 1. Aufl., S. 835 ff., John Wiley, New York 1983.
- 9 Zu weiteren [4+1]-Cycloadditionen an Azadiene vgl. z.B. a) W. Ott und V. Formacek, *Angew. Chem.* **93**, 1014 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 982 (1981); b) J. Fink und M. Regitz, *Chem. Ber.* **119**, 2159 (1986); c) G. Maier und D. Born, *Angew. Chem.* **101**, 1085 (1989); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **28**, 1050 (1989); d) U. Hees, J. Schneider, O. Wagner und M. Regitz, *Synthesis* **1990**, 843; e) A. Foucaud, C. Razorilalana-Rabearivony, E. Loukakou und H. Person, *J. Org. Chem.* **48**, 3639 (1983); f) M. Takahashi und H. Kikuchi, *Tetrahedron Lett.* **28**, 2139 (1987).
- 10 G. Seitz und X.-G. Yang, unveröffentlicht. Stabile Hydrolyseprodukte sind unseren Erfahrungen entsprechend nur dann isolierbar, wenn das zu erwartende Aminopyrazol bzw. -pyrrol durch elektronenziehende Substituenten wie z.B. in **10** stabilisiert wird. [Ph875]