

Cycloadditionen von Cyclopropenon an 1,2,4-Triazine, eine neue Synthese von Pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-onen

Werner Massa^{b)}, Hak-Chul Kang^{b)}, Monika Rischke^{a)} und Gunther Seitz^{a) *)}

^{a)} Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-35032 Marburg/Lahn

^{b)} Fachbereich Chemie der Universität Marburg, Hans-Meerwein-Straße, D-35043 Marburg/Lahn

Eingegangen am 18. Oktober 1993

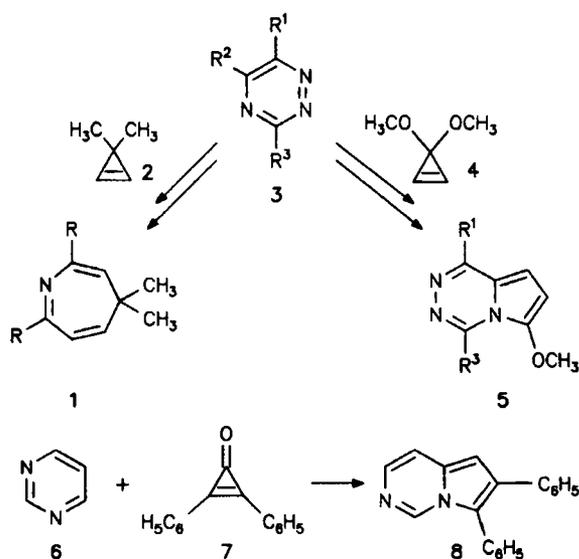
Cycloaddition Reactions of Cyclopropenone with 1,2,4-Triazines, a New Synthesis of Pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-ones

Im Gegensatz zu Cyclopropen, 3,3-Dimethoxycyclopropen oder 1,2-Diphenylcyclopropenon reagiert unsubstituiertes Cyclopropenon mit verschieden substituierten Triazinen regioselektiv an der N=N-Bindung zu neuen Pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-onen in mittleren Ausbeuten. Die Struktur des Pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazins **11** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse gesichert werden.

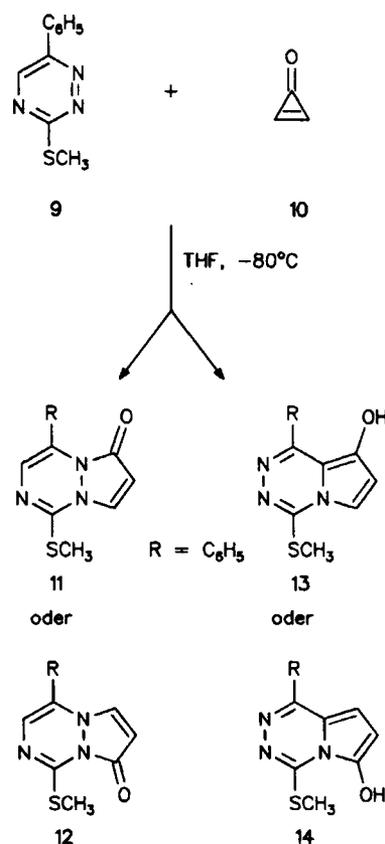
Contrary to cycloaddition reactions of cyclopropene, 3,3-dimethoxycyclopropene, and 1,2-diphenylcyclopropenone the unsubstituted cyclopropenone reacts regioselectively with the N=N-bond of various 1,2,4-triazines to yield novel pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-ones in fair yields. The crystal structure of the pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazine **11** has been determined by X-ray diffraction.

Im Rahmen breit angelegter Untersuchungen über Cycloadditionsreaktionen von unterschiedlich substituierten Cyclopropenen an 1,2,4-Triazine und 1,2,4,5-Tetrazine haben wir kürzlich festgestellt¹⁾, daß das Dimethoxycyclopropen **4** völlig anders reagiert als das Dimethylanalogon **2**. Während Dimethylcyclopropen **2** mit dem Triazin **3** in einer Reaktionskaskade aus inverser [4 + 2]-Cycloaddition, N₂-Eliminierung und Valenztautomerisierung das 4-*H*-Azepin **1** liefert²⁻⁴⁾, entstehen mit dem Cyclopropenonketal **4** interessant funktionalisierte Pyrrolo[1,2-*d*]1,2,4-triazine **5** als Folge einer formalen [3 + 2]-Cycloaddition des aus **4** thermisch generiertem, π -delokalisierten Singulett-vinylcarbens¹⁾.

Uns erschien deswegen ein Reaktivitätsvergleich von **4** mit dem bisher bezüglich seines Reaktionsverhaltens in Cycloadditionen kaum untersuchten Cyclopropenon (**10**)⁶⁻⁹⁾ vielversprechend und interessant. Die chemischen Eigenschaften des Cyclopropenons (**10**) sollten sich auch evident



Schema 1



Schema 2

+) Herrn Prof. H. J. Roth mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

von denen des Diphenylcyclopropenons (**7**) unterscheiden, das mit verschiedenen Stickstoffheterocyclen z.B. des Typs **6** zu pharmazeutisch interessanten Azaindolizinen wie **8** reagiert⁶⁻¹⁰.

Das Experiment zeigt, daß mit dem unsymmetrisch substituierten Triazin **9** und Cyclopropenon (**10**) schon bei -80°C Cycloaddition stattfindet zu einer intensiv gelben, kristallinen Verbindung, die in etwa 20% Ausb. isolierbar ist. Aus analytischen Daten geht hervor, daß die beiden Edukte im Verhältnis 1:1 reagieren. Als Produkte sind demnach Heterobicyclen mit Pyrazolotriazin-Ringsystem wie in **11** oder **12** oder mit Pyrrolotriazin-Grundkörper wie bei **13** oder **14** denkbar. Anhand spektroskopischer Daten lassen sich Konstitutionen wie **13** und **14** leicht ausschließen. Eine Entscheidung zwischen den Strukturen **11** bzw. **12** konnte spektroskopisch nicht eindeutig gefällt werden und wurde mittels Röntgenstrukturanalyse zugunsten von **11** getroffen (Abb. 1).

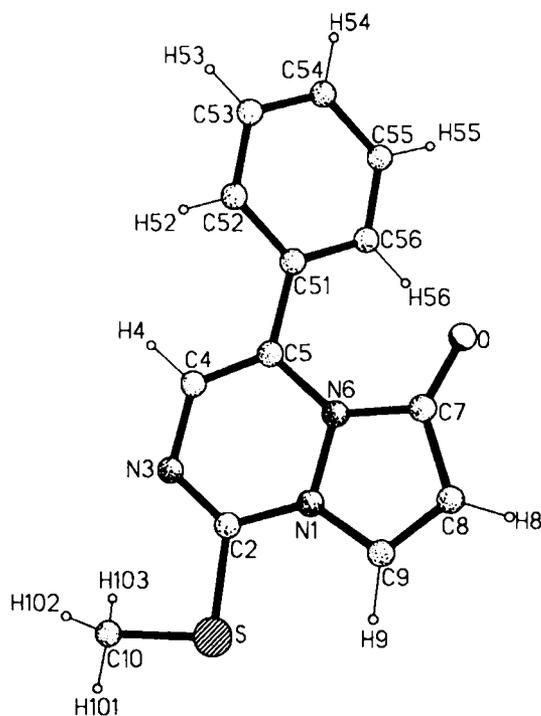
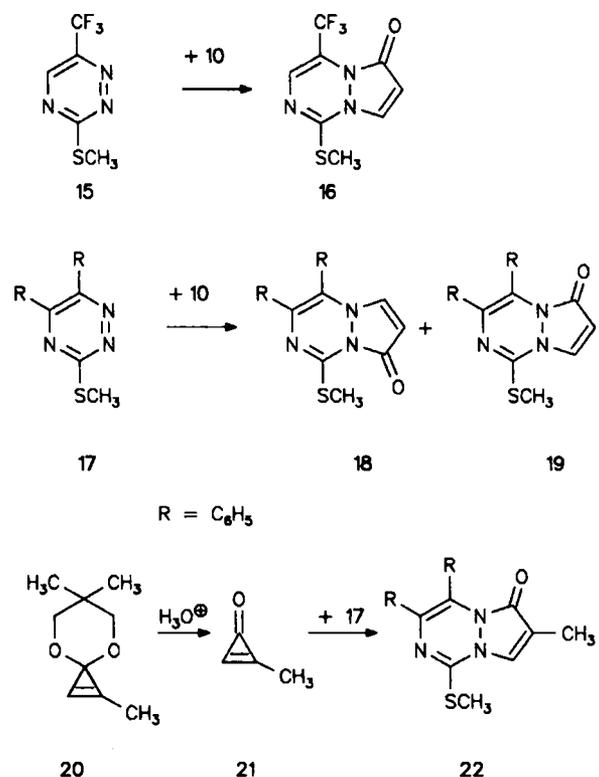


Abb. 1. SHELXTL-Zeichnung¹¹⁾ eines Moleküls **11** im Kristall (die thermischen Ellipsoide geben 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit wieder).- Ausgewählte Strukturdaten: Bindungslängen [Å]: N(1)-C(2) 1.381(3), C(2)-N(3) 1.271(3), N(3)-C(4) 1.394(3), C(4)-C(5) 1.329(3), C(5)-N(6) 1.406(3), N(6)-N(1) 1.408(2), N(6)-C(7) 1.408(3), C(7)-C(8) 1.426(3), C(8)-C(9) 1.334(3), C(9)-N(1) 1.361(3), C(7)-O 1.233(2), C(5)-C(51) 1.482(3).- Bindungswinkel [°]: C(9)-N(1)-N(6) 107.6(2), C(9)-N(1)-C(2) 132.2(2), N(3)-C(2)-N(1) 123.5(2), C(2)-N(3)-C(4) 116.4(2), C(5)-C(4)-N(3) 125.7(2), C(5)-N(6)-N(1) 116.9(2), C(5)-N(6)-C(7) 134.3(2), N(6)-C(7)-C(8) 104.4(2), C(8)-C(9)-N(1) 109.7(2), O-C(7)-N(6) 123.6(2).

Daraus geht hervor, daß sich Cyclopropenon **10** in seiner Regioselektivität gegenüber Triazinen vom Typ **9** signifikant von den Cyclopropenen **2**, **4** und **7** unterscheidet. Während sich Dimethylcyclopropen **2** in 1,4-Position von **3**

addiert, bevorzugen Dimethoxycyclopropenon **4** und Diphenylcyclopropenon **7** C=N-Doppelbindungen der N-Heterocyclen als Reaktionspartner¹². Cyclopropenon reagiert regioselektiv mit der N=N-Bindung des Triazinsystems unter Bildung bisher unbekannter Pyrazolo[1,2-a]1,2,4-triazin-6-one des Typs **11**. Die Struktur dieses neuen Heterobicyclus (Abb. 1) weist eine weitgehend planare Triazineinheit auf, bei der zwischen 6-Ringteil N1,C2,N3,C4,C5,C6 (max. Abweichung von einer besten Ebene 2.2 pm) und 5-Ringteil N1,N6,C7,C8,C9 (max. Abweichung 2.2 pm) ein kleiner Faltungswinkel von 7° auftritt. Die Carbonylfunktion steht auf der Seite des planaren Phenylrests (max. Abweichung von der besten Ebene 0.3 pm), der gegen die Triazinebene um 44° verdreht ist. Trotzdem kommen sich der Carbonyl-Sauerstoff und der o-ständige Wasserstoff am Benzkerne H56, noch recht nahe (O...H56 256(2) pm, O...C56 289.3(3) pm, O...H-C 100(1)^o).



Schema 3

Aus dem Triazin **15** entsteht in analoger Weise das Pyrazolotriazin **16**. Im Gegensatz dazu liefert das Diphenyltriazin **17** in 50% Ausb. die isomeren Bicyclen **18** und **19**, deren Konstitutionen anhand der spektroskopischen Daten und des Vergleichs mit denen von **11** als gesichert angesehen werden können. Insbesondere korrelieren die Resonanzen in den NMR-Spektren von 7-H und C-7 in **11** sehr gut mit denen von **16** und **19** (Exp. Teil), während sich die entspr. Signale von **18** durch eine signifikante Hochfeldverschiebung davon unterscheiden.

Das aus dem Ketal **20** durch sauer katalysierte Hydrolyse herstellbare 1-Methyl-cyclopropenon **21** reagiert analog und führt in mäßiger Ausb. zum Bicyclus **22**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, der Degussa AG, der Farbwerke Hoechst AG, der Bayer AG und der Solvay, Fluor und Derivate GmbH für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

HPLC: Anlage der Fa. Merck-Hitachi.- Schmp.: Leitz-Heiztischmikroskop HM-Lux.- IR: Perkin-Elmer 257 und 398.- NMR (TMS interner Standard): Varian T60 und XL100, Jeol INM-FX 100 und GX 400.- MS: Vacuum Generator 7070 (70 eV).

1-(Methylthio)-4-phenyl-pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-on (**11**)

Eine auf etwa -100°C gekühlte Lösung von 406 mg (2 mmol) **9** in 10 ml getrocknetem THF versetzt man mittels Einmalspritze durch ein Septum mit 216 mg (4 mmol) **10**, läßt die Temp. des Gemisches auf etwa -20°C ansteigen und bei dieser Temp. 12 h reagieren. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. wird sc an Kieselgel getrennt (Säule 20 cm x 2 cm, zunächst mit n-Hexan/Ethylacetat zur Zonentrennung, dann mit Ethylacetat zur Eluierung von Edukten und Nebenprodukten, das gelbe Produkt eluiert man mit Ethylacetat/Ethanol 95:5). Man erhält 90 mg (18%) dunkelgelbe hexagonale Kristalle, die, aus Ethylacetat/Ethanol 5:1 umkristallisiert, einen Schmp. von 192°C (unter Sublimation) zeigen.- UV (CH₂Cl₂): λ max (lg ε) = 229 (4.052), 271 (4.320), 319 (3.864), 382 nm (3.657).- IR (KBr): ν̄ = 3130 (CH), 1647 cm⁻¹ (CO).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.67 (s, 3H, SCH₃), 5.95 (d, 1H, 7-H, ³J_{H,H} = 4.0 Hz), 6.38 (s, 1H, 3-H), 7.41-7.46 (m, 5H arom.,), 7.77 (d, 1H, 8-H, ³J_{H,H} = 4.0 Hz).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.3 (SCH₃), 100.7 (C-7), 119.5 (C-3), 126.1 (Aromaten-CH), 127.4 (2 Aromaten-CH), 128.4, 128.7 (2 Aromaten-CH), 128.8, 129.0 (C-8), 148.7, 157.5.- MS (70 eV): m/z (%) = 257 (100) [M⁺], 242 (11) [M - CH₃]⁺, 210 (84) [M - SCH₃]⁺, 112 (97), 77 (12) [C₆H₅]⁺.- C₁₃H₁₁N₃OS (257.3) Ber. C 60.7 H 4.31 N 16.3 S 12.5 Gef. C 60.5 H 4.24 N 16.3 S 12.7.

Röntgenstrukturanalyse von **11**⁽¹⁾⁽³⁾

Ein gelber Kristall von unregelmäßiger Form (ca. 1 mm) wurde bei 20°C auf einem Vierkreisdiffraktometer röntgenographisch mit CuKα-Strahlung untersucht. Er erwies sich als orthorhombisch mit Raumgruppe Pbc_a, Z = 8, mit den Gitterkonstanten a = 1176.8(2), b = 1341.5(3), c = 1480.6(3) pm und einer berechneten Dichte von 1.462 g/cm³. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und gegen F²-Daten mit allen 1468 unabhängigen Reflexen verfeinert. Dabei wurden für alle schwereren Atome anisotrope Temperaturfaktoren verwendet. Die H-Atome wurden in einer Differenzfouriersynthese lokalisiert und mit isotropen Temperaturfaktoren frei verfeinert. Der gewogene R-Wert (für F²-Daten) wR₂ betrug 0.091, der mit 1377 Reflexen > 2σ(I) berechnete konventionelle R-Wert R = 0.030.

1-(Methylthio)-4-(trifluormethyl)-pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-on (**16**)

Zu einer Lösung von 390 mg (2 mmol) **15** in 5 ml getrocknetem CH₂Cl₂ von 0°C gibt man unter Argon mittels Einmalspritze durch ein Septum 216 mg (4 mmol) **10**. Unter Rühren erwärmt man die Lösung innerhalb von 2 h bis auf 10°C. Falls dc (Kieselgel, n-Hexan/Ethylacetat 1:1) noch **9** nachweisbar ist, addiert man weitere 216 mg (4 mmol) **10**. Man läßt 6 h reagieren, wartet, bis das Reaktionsgemisch 20°C erreicht, entfernt das Lösungs-

mittel i.Vak., erhitzt den Rückstand mit 3 ml Ethylacetat bis zur klaren Lösung, filtriert heiß und bewahrt die Lösung 2 h bei etwa 5°C auf. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Ethylacetat umkristallisiert.- Ausb. 140 mg (28%) gelblich-beige Nadeln von Schmp. 178°C.- UV (CH₂Cl₂): λ max (lg ε) = 229 (3.929), 272 (4.249), 307 (3.916), 377 nm (3.206).- IR (KBr): ν̄ = 3130 (CH), 1680 cm⁻¹ (CO).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.69 (s, 3H, SCH₃), 5.91 (d, 1H, 7-H, ³J_{H,H} = 4.1 Hz), 6.95 (q, 1H, 3-H, ⁴J_{H,F} = 1.6 Hz), 8.20 (d, 1H, 8-H, ³J_{H,H} = 4.1 Hz).- ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 13.7 (SCH₃), 101.3 (C-7), 117.6 (q, C-4, ²J_{C,F} = 38 Hz), 121.3 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 270 Hz), 122.1 (q, C-3, ³J_{C,F} = 8 Hz), 129.9 (C-8), 155.9, 157.0.- MS (70 eV): m/z (%) = 249 (86) [M⁺], 202 (57) [M - SCH₃]⁺, 112 (100), 69 (14) [CF₃]⁺.- C₈H₆F₃N₃OS (249.2) Ber. C 38.5 H 2.43 N 16.9 Gef. C 38.3 H 2.62 N 16.9.

Umsetzung von **17** mit **10**

Zu einer auf -80°C gekühlten Lösung von 658 mg (2 mmol) **17** unter Argon fügt man mittels Einmalspritze durch ein Septum 162 mg (3 mmol) **10** hinzu und läßt 12 h im verschlossenen Kolben bei etwa -20°C reagieren. Der nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhaltene Rückstand wird sc an Kieselgel (Säule 20 cm x 2 cm) aufgetrennt. Mit Ethylacetat wird eine Verunreinigung abgetrennt, mit Ethylacetat/Ethanol 10:1 werden die Isomere **18** und **19** eluiert. Ihre Trennung erfolgt durch eine zweite sc Trennung mit Ethylacetat als Eluens. Dabei wird zunächst **18** dann **19** eluiert im Verhältnis 1:1.

1-(Methylthio)-3,4-diphenyl-pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-8-on (**18**)

Ausb. 152 mg (23%), gelbe Plättchen, Schmp. 204°C (unter Sublimation).- UV (CH₂Cl₂): λ max (lg ε) = 257 (4.341), 340 (4.157), 390 nm (3.692).- IR (KBr): ν̄ = 3082 (CH), 1656 cm⁻¹ (CO).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.54 (s, 3H, SCH₃), 5.51 (d, 1H, 7-H, ³J_{H,H} = 3.8 Hz), 7.13-7.50 (m, 10 H arom.,), 7.18 (d, 1H, 6-H, ³J_{H,H} = 3.8 Hz).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.4 (SCH₃), 93.6 (C-7), 122.4, 127.3, 127.6 (CH), 120.7 (3 CH), 128.5 (2 Aromaten-CH), 129.0, 130.0 (2 Aromaten-CH), 137.3 (CH), 130.5 (2 Aromaten-CH), 135.4, 150.8, 158.8.- MS (70 eV): m/z (%) = 333 (100) [M⁺], 318 (11) [M - CH₃]⁺.- C₁₉H₁₅N₃OS (333.4) Ber. C 68.4 H 4.53 N 12.6 Gef. C 68.3 H 4.71 N 12.4.

1-(Methylthio)-3,4-diphenyl-pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-on (**19**)

Ausb. 150 mg (23%) gelbe Kristalle, Schmp. 189°C.- UV (CH₂Cl₂): λ max (lg ε) = 253 (4.380), 333 (4.028), 381 nm (3.534).- IR (KBr): ν̄ = 3070 (CH), 1653 cm⁻¹ (CO).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.68 (s, 3H, SCH₃), 5.86 (d, 1H, 7-H, ³J_{H,H} = 3.8 Hz), 7.12-7.35 (m, 10 H arom.,), 7.70 (d, 1H, 8-H, ³J_{H,H} = 3.8 Hz).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.5 (SCH₃), 101.6 (C-7), 124.6, 125.8 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (2 Aromaten-CH), 127.6 (2 Aromaten-CH), 128.0, 128.8 (CH), 129.0, 129.3 (2 Aromaten-CH), 130.9 (2 Aromaten-CH), 136.0, 147.7, 158.0.- MS (70 eV): m/z (%) = 333 (100) [M⁺], 286 (81) [M - SCH₃]⁺, 77 (2) [C₆H₅]⁺.- C₁₉H₁₅N₃OS (333.4) Ber. C 68.4 H 4.53 N 12.6 Gef. C 67.9 H 4.71 N 12.5.- MS: Ber. 333.0936 Gef. 333.0918.

7-Methyl-1-(methylthio)-3,4-diphenyl-pyrazolo[1,2-*a*]1,2,4-triazin-6-on (**22**)

Eine Lösung von 616 mg (4 mmol) **20** in 6 ml THF wird mit 100 mg Amberlyst[®]15 (Merck) versetzt und 3.5 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, das Filtrat mit 710 mg (2.5 mmol) **17** versetzt und das Reaktionsgemisch 2.5 Wochen bei Raumtemp. stehen

gelassen. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird sc an Kieselgel (Säule 15 cm x 2 cm) aufgetrennt, zunächst mit n-Hexan/Ethylacetat 1:1, dann mit Ethylacetat. Man eluiert 80 mg (9%) gelbe Kristalle vom Schmp. 220°C (Aceton).- UV (CH₂Cl₂): λ max (lg ε) = 226 (4.242), 253 (4.362), 336 (3.957), 394 nm (3.287).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3046 cm⁻¹ (CH), 1656 (CO).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 1.89 (d, 3H, CH₃, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz), 2.69 (s, 3H, SCH₃), 7.14-7.30 (m, 10 H arom.), 7.94 (q, 1H, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz).- ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 8.0 (CH₃), 13.5 (SCH₃), 112.2, 124.9, 125.5 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 Aromaten-CH), 128.3 (2 Aromaten-CH), 129.0, 129.1 (CH), 130.2 (2 Aromaten-CH), 130.7, 132.0 (2 Aromaten-CH), 137.5, 149.8, 158.6 (CO).- MS (70 eV): m/z (%) = 347 (85) [M⁺], 300 (100) [M - SCH₃]⁺.- C₂₀H₁₇N₃O₅ (347.4) Ber. C 69.1 H 4.93 N 12.1 Gef. C 68.5 H 4.92 N 12.0.

Literatur

- G. Frenzen, M. Rischke, G. Seitz, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2317-2323.
- U. Göckel, U. Hartmannsgruber, A. Steigel, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 595-598 und 599-603.
- D. Paske, R. Ringshandl, J. Sellner, H. Sichert, J. Sauer, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 464-465; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 456-457.
- S. auch die neue Übersicht: J. Sauer, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 521-540.
- R. Breslow, M. Oda, J. Pecoraro, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *43*, 4415-4417 und 4419-4422.
- Übersichten: M.L. Deen, *Synthesis* **1972**, 675-691 und **1982**, 701-716.
- Neuere Übersicht zur Cyclopropenonchemie: W.E. Billups, A.W. Moorehead in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, (Ed.: Z. Rapoport), Wiley, New York, **1987**, Kapitel 24.
- M. Isaka, S. Matsuzawa, S. Yamago, S. Ejiri, Y. Miyachi, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4727-4729.
- M. Isaka, S. Ejiri, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2045-2057.
- C.H. Weidner, F.M. Michaels, D.J. Beltman, C.J. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5594-5598.
- Zur Strukturlösung und Anfertigung der Zeichnungen wurde das Programmpaket SHELXTL-Plus verwandt: G.M. Sheldrick, *SHELXTL-Plus 1990*, Release 4.2 for Siemens R3 Crystallographic Research Systems, Siemens Analytical X-ray Instruments, Inc., Madison, Wisconsin, USA. Die Verfeinerung erfolgte mit dem Programm SHELXL-93 (G.M. Sheldrick, Göttingen 1993).
- Ausnahmen sind Cinnolin und Benzo[c]cinnolin, die mit Diphenylcyclopropenon ebenfalls an der N=N-Bindung reagieren: J.W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1165-1175.
- Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-400388, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[Ph190]