

Vinyl- und Ethinylborane als Dienophile in der Diels-Alder-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf

Vinyl- and Ethinylboranes as Dienophiles in the Diels-Alder-Cycloaddition with Inverse Electron Demand

Gunther Seitz* und Frank Haenel

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 35032 Marburg/Lahn

Eingegangen am 3. Juni 1994

Vinylborane des Types $A \leftrightarrow B$ reagieren als Dienophile gleichermaßen mit elektronenreichen, elektronenarmen und nicht aktivierten Dienen¹⁻⁹. Sie werden deswegen als "omniphil" bezeichnet⁷. Folglich sollten sie auch mit dem in Tetrazinen *s-cis*-fixierten Diazadiensystem¹⁰ glatt [4+2]-Cycloaddition eingehen. Als Reaktionsprodukte sind nach N_2 -Eliminierung bisher unbekannte Bor-substituierte Pyridazine zu erwarten. Wir berichten hier über einige erfolgreiche Umsetzungen des Vinyl- und des Alkinyldioxaborinans **2**¹¹ bzw. **9**¹² mit verschiedenen substituierten Tetrazinen **1a-c**.

Wie wir fanden, reagiert das trifluormethyl-substituierte Tetrazin **1a** mit **2** schon bei -10°C . Das wahrscheinliche Zwischenprodukt **3** verliert in einer raschen Folgereaktion N_2 unter Bildung von **4a**, das zum Dihydropyridazin **5a** tautomerisiert. **5a** ist nach chromatographischer Reinigung als gelber Feststoff in 30% Ausb. isolierbar. Das estersubstituierte Tetrazin **1b** reagiert unter gleichen Bedingungen. Nach *sc* Aufarbeitung isoliert man aber nicht **5b**, sondern das kristalline, borfreie Dihydropyridazin **8b** in fast 70proz. Ausb. Vermutlich wird aus **4b** durch β -Eliminierung rasch das Borhydrid **6** abgespalten, das anschließend das Pyridazin **7b** zur Dihydroverbindung **8b** reduziert. Die Umsetzung von **2** mit dem Tetrazin **1c** erfordert drastische Reaktionsbedingungen, 28 stdg. Erhitzen in Xylol bis zur Entfärbung der roten Reaktionslösung. Auch hier erfolgt analog wie bei **1b** vermutlich Eliminierung von **6**. Offensichtlich ist aber **6** nicht in der Lage, **7c** zu reduzieren. Man isoliert das Pyridazin **7c** in 52% Ausb.

Diese unerwünschten Folgereaktionen lassen sich vermeiden, wenn man anstatt **2** das allerdings weniger reaktive Ethinyldioxaborinan **9** als Dienophil einsetzt. Beim Erhitzen der Reaktanden in Toluol bzw. Xylol zum Sieden erfolgt quantitative Umsetzung. Nach [4+2]-Cycloaddition und N_2 -Eliminierung entstehen mit **1a** und **1b** die Pyridazine **10a** und **10b** in Ausb. über 70%. Für eine [4+2]-Cycloaddition mit **1c** ist die Dienophilie von **9** nicht ausreichend. **1b** ließ sich auch erfolgreich mit dem Ethinyl-diazaborinan **11**¹³ umsetzen. Man erhält das zitronengelbe Pyridazin **12** in 75% Ausb.

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

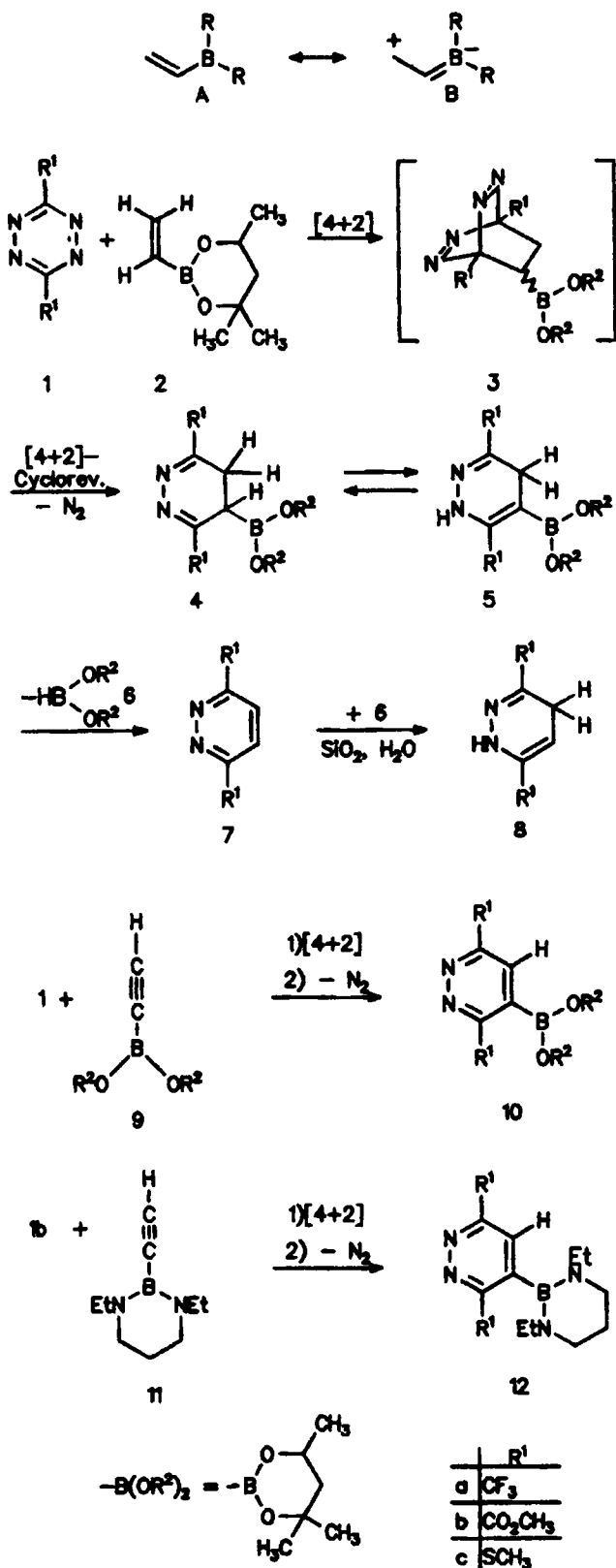
HPLC: Anlage der Fa. Merck-Hitachi.- Schmp.: Leitz-Heiztischmikroskop Hm-Lux.- IR: Perkin-Elmer 257 und 398.- NMR (TMS interner Standard): Varian T60 und XL 100, Jeol INM-FX 100 und GX 400.- MS: Vacuum Generators 7070 (70 eV; ¹¹B).

3,6-Bis(trifluormethyl)-2,5-dihydro-4-(4',4',6'-trimethyl-1',2',3'-dioxaborinan-2'-yl)-pyridazin (**5a**)

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 218 mg (1.0 mmol) **1a** in 10 ml getrocknetem Ether tropft man unter Argon langsam eine Lösung von 154 mg (1.0 mmol) **2** in 2 ml getrocknetem Ether. Nach Beendigung der Gasentwicklung und Entfärbung der roten Lösung (ca. 1 h) läßt man auf Raumtemp. erwärmen und weitere 4 h reagieren. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Argonstrom wird der gelbe, ölige Rückstand *sc* an Kieselgel (Säule 20 cm x 4 cm, Ethylacetat/n-Hexan 4:1) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. isoliert man 102 mg (30%) gelbe Kristalle in analysenreiner Form. Schmp. 58°C .- IR (KBr): $\bar{\nu} = 3376\text{ cm}^{-1}$ (s), 2974 (s), 2914 (m), 1641 (m), 1482 (m), 1434 (m), 1407 (s), 1377 (s), 1347 (s), 1332 (s), 1302 (s), 1266 (s), 1203 (s), 1158 (s), 1131 (s), 1104 (s), 1056 (s), 1038 (m), 879 (m), 672 (m).- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.41), 230 (3.65).- ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, 3H, CH_3 , ³J = 6.3 Hz), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.51 (dd, 1H, 5'-H_a, ²J = 14.1 Hz, ³J = 11.7 Hz), 1.82 (dd, 1H, 5'-H_b, ²J = 14.1 Hz, ³J = 3.1 Hz), 2.93 (s, breit, 2H, 5-H), 4.25 (m, 1H, 6'-H), 7.78 (s, breit, 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl_3): $\delta = 21.84$ (CH_2 , C-5), 22.79 (CH_3), 27.81 (CH_3), 30.83 (CH_3), 45.74 (CH_2 , C-5'), 65.65 (CH , C-6'), 71.90 (C-4'), 120.51 (q, CF_3 , ¹J_{CF} = 275 Hz), 120.89 (q, CF_3 , ¹J_{CF} = 273 Hz), 132.97 (q, C-6, ²J_{CF} = 35.6 Hz), 134.96 (q, C-3, ²J_{CF} = 34.1 Hz) [C-4 ist wegen der Nachbarschaft zum Bor (Quadrupolmoment) im Spektrum nicht sichtbar].- MS, m/z (%): 344 (11) [M^+], 325 (9) [$\text{M} - 19$]⁺, 244 (100).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BF}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (344.1) Ber. C 41.9 H 4.40 N 8.1 Gef. C 41.9 H 4.68 N 8.3.

1,4-Dihydropyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**8b**)

Zu einer auf -10°C gekühlten Suspension von 300 mg (1.5 mmol) **1b** in 10 ml getrocknetem Toluol gibt man unter Argon eine Lösung von 235 mg (1.55 mmol) **2** in 2 ml getrocknetem Toluol. Nach Beendigung der Gasentwicklung und Entfärbung der Reaktionslösung läßt man auf Raumtemp. erwärmen und noch 1 h reagieren. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhält man einen gelben Rückstand, der *sc* an Kieselgel (Säule 20 cm x 3 cm, Ethylacetat/n-Hexan 4:1) gereinigt wird. Ausb. 200 mg (68%) gelbe Kristalle vom Schmp. 114°C (n-Hexan/tert. Butylmethylether 1:1) (Lit.¹⁴): 114°C (Methanol)).- Die Substanz stimmt in allen analytischen und spektroskopischen Daten überein mit der in Lit.¹⁴) beschriebenen.



3,6-Bis(methylthio)pyridazin (7c)

Zu einer Lösung von 350 mg (2.0 mmol) 1c in 10 ml getrocknetem Xylol gibt man bei Raumtemp. unter Argon eine Lösung von 310 mg (2.0

mmol) 2 in 2 ml getrocknetem Xylol und erhitzt das Reaktionsgemisch 28 h unter Rückfluß. Der nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (Säule 20 cm x 3 cm, Toluol/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. erhaltene kristalline Rückstand wird aus n-Pentan umkristallisiert. Ausb. 180 mg (52%) hellgelbe Plättchen; Schmp. 126.5°C. (Lit.¹⁵): 125-126.5°C, n-Hexan). Die Substanz stimmt in allen analytischen und spektroskopischen Daten überein mit der in Lit.¹⁵) beschriebenen.

3,6-Bis(trifluormethyl)-4-(4',4',6'-trimethyl-1',2',3'-dioxaborinan-2'-yl)-pyridazin (10a)

Zur Lösung von 280 mg (1.3 mmol) 1a in 3 ml getrocknetem Toluol gibt man bei Raumtemp. unter Argon eine Lösung von 210 mg (1.4 mmol) 2 in 2 ml getrocknetem Toluol und erhitzt 6 h unter Rückfluß. Dabei tritt ab etwa 100°C Gasentwicklung auf, die Farbe der Lösung schlägt von rot nach blaßgelb um. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels bei Raumtemp. i.Vak. wird der Rückstand aus n-Pentan umkristallisiert. Schmp. 53°C (farbloser Feststoff); Ausb. 325 mg (72%).- IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2974 cm⁻¹ (m), 1438 (s), 1377 (m), 1329 (s), 1308 (s), 1269 (ss), 1155 (ss), 1125 (ss), 1089 (s), 1077 (s), 1044 (s), 891 (m), 819 (m), 804 (m), 759 (m).- UV (CH₃CN): λ max (lg ϵ) = 321 nm (2.16).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.3 Hz), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.73 (dd, 1H, 5'-H_a, ²J = 14 Hz, ³J = 11.7 Hz), 2.01 (dd, 1H, 5'-H_e, ²J = 14 Hz, ³J = 3 Hz), 4.47 (mc, 1H, 6'-H), 8.10 (s, 1H, 5-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 22.6 (CH₃), 27.7 (CH₃), 30.6 (CH₃), 45.7 (CH₂, C-5'), 66.7 (CH, C-6'), 73.6 (C-4'), 120.5 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 275 Hz), 121.4 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 275 Hz), 129.3 (C-5), 152.5 (q, C-3, ²J_{CF} = 35 Hz), 154.7 (q, C-6, ²J_{CF} = 34 Hz), [C-4 ist wegen der Nachbarschaft zum Bor (Quadrupolmoment) im Spektrum nicht sichtbar].- MS, m/z (%): 342 (35) [M⁺], 43 (100).- C₁₂H₁₃BF₆N₂O₂ (342.1) Ber. 342.0974 Gef. 342.0971 (MS).

4-(4',4',6'-Trimethyl-1',3',2'-dioxaborinan-2'-yl)-pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (10b)

Zur Suspension von 200 mg (1.0 mmol) 1b in 7.5 ml getrocknetem Xylol gibt man bei Raumtemp. unter Argon eine Lösung von 180 mg (1.1 mmol) 9 in 2 ml getrocknetem Xylol und erhitzt anschließend unter Rückfluß bis zum Verlassen der roten Farbe (ca. 2 h). Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der feste Rückstand aus n-Hexan/tert.-Butylmethylether 2:1 umkristallisiert. Ausb. 245 mg (76%) feine, blaßgelbe Nadeln, Schmp. 90.5°C.- IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2968 cm⁻¹ (m), 1760 (ss), 1521 (w), 1443 (s), 1422 (s), 1368 (s), 1308 (s), 1254 (ss), 1134 (ss), 1092 (m), 894 (w), 822 (m), 810 (m), 762 (m), 660 (m).- UV (CH₃CN): λ max (lg ϵ) = 330 nm (2.58).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.3 Hz), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.76 (dd, 1H, 5'-H_a, ²J = 14 Hz, ³J = 11.7 Hz), 1.93 (dd, 1H, 5'-H_e, ²J = 14 Hz, ³J = 3 Hz), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (mc, 1H, 6'-H), 8.36 (s, 1H, 5-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 22.79 (CH₃), 27.74 (CH₃), 30.88 (CH₃), 45.71 (CH₂, C-5'), 53.37 (OCH₃), 53.42 (OCH₃), 66.31 (CH, C-6'), 72.84 (C-4'), 131.83 (CH, C-5), 151.25 (C-3), 155.86 (C-6), 164.46 (C-8), 166.21 (C-7); [C-4 ist wegen der Nachbarschaft zum Bor (Quadrupolmoment) im Spektrum nicht sichtbar].- MS, m/z (%): 322 (2) [M⁺], 210 (100).- C₁₄H₁₉BN₂O₆ (322.10) Ber. C 52.2 H 5.96 N 8.7 Gef. C 52.3 H 5.98 N 8.4.

4-(1',3'-Diethyl-1',3',2'-diazaborinan-2'-yl)-pyridazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (12b)

Zur Suspension von 500 mg (2.5 mmol) 1b in 5 ml getrocknetem Xylol gibt man bei Raumtemp. unter Argon durch das Septum mit einer Spritze eine Lösung von 500 mg (3.0 mmol) 11 in 2 ml getrocknetem Xylol. Man

erhitzt solange zum Sieden, bis die Gasentwicklung beendet und die rote Farbe des Reaktionsgemisches verblaßt ist. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der feste, dunkle Rückstand mit siedendem *tert*-Butylmethylether/n-Hexan (2:1) mehrmals extrahiert. Die durch Dekantieren erhaltenen Extrakte werden vereinigt, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der gelbe, kristalline Rückstand in 3 ml Dichlormethan gelöst und filtriert. Die nach Vertreiben des Lösungsmittels im Argonstrom erhaltenen zitronengelben Kristalle zeigen einen Schmp. von 104.5°C. Alle Versuche, **12b** durch Umkristallisation z.B. aus getrocknetem n-Hexan oder *tert*. Butylmethylether zu reinigen, scheiterten an der raschen Zersetzlichkeit. Ausb. 630 mg (75.5%).- IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2950 cm⁻¹ (s), 2860 (m), 1749 (ss), 1722 (ss), 1503 (s), 1281 (ss), 1254 (ss), 1134 (s).- UV (CH₃CN): λ max (lg ϵ) = 329 nm (2.74).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (t, 6H, 2 x CH₂-CH₃, ³J = 7.1 Hz), 1.98 (m, 2H, 5'-H), 2.49 (q, 4H, 2 x CH₂-CH₃, ³J = 7.1 Hz), 3.00 (mc, 4H, 4'/6'-H), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 8.24 (s, 1H, 5-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.78 (2 x CH₃), 26.53 (C-5', CH₂), 44.66 (2 x CH₂), 45.52 (2 x CH₂), 53.19 (OCH₃), 53.48 (OCH₃), 132.39 (C-5, CH), 142.50 (C-4), 150.92 (C-3), 155.49 (C-6), 164.65 (C-7), 165.64 (C-9).- MS, m/z (%): 334 (18) [M⁺], 319 (100), 276 (19), 262 (12).- C₁₅H₂₃BN₄O₄ (334.2) Ber. 334.1812 Gef. 334.1812 (MS).

Literatur

- 1 a) D.S. Matteson, K. Peacock, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5759-5760; b) D.S. Matteson, J.O. Waldbillig, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 366-369.
- 2 W.G. Woods, J.S. Bengelsdorf, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2769-2772.
- 3 G. Coindard, J. Braun, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 817-821.
- 4 D.A. Evans, A.M. Golob, N.S. Mandel, G.S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8170-8174.
- 5 D.A. Singleton, J.P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7423-7424.
- 6 D.A. Singleton, J.P. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7365-7368.
- 7 D.A. Singleton, J.P. Martinez, J.V. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1017-1020.
- 8 D.A. Singleton, S.-W. Leung, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4796-4797.
- 9 D.A. Singleton, J.P. Martinez, G.M. Ndip, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5768-5771.
- 10 Übersicht: D.L. Boger, S.M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, Inc., New York, **1987**.
- 11 W.G. Woods, I.S. Bengelsdorf, D.L. Hunter, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2766-2768.
- 12 W.G. Woods, P.L. Strong, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 371-376.
- 13 T.T. Wang, P.J. Busse, K. Niedenzu, *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 2150-2152.
- 14 M. Avram, I.G. Dinulescu, E. Marica, C.D. Nenitzescu, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2248-2253.
- 15 D.L. Boger, S.M. Sakya, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1415-1423.

[KPh625]