

INTRAMOLEKULARE CYCLOADDITIONEN VON AZOMETHINIMINEN, TEIL I:
 REAKTION VON UNGESAETTIGTEN ALDEHYDEN MIT N-ACYL-N'-ALKYLHYDRAZIDEN

Wolfgang Oppolzer

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG., 4002 Basel

(Received in Germany 5 June 1970; received in UK for publication 25 June 1970)

Intramolekulare Cycloadditionen von 1,3-Dipolen bieten, wie am Beispiel der Nitrone gezeigt wurde,⁽¹⁾ ein breites Feld präparativer Möglichkeiten. Dasselbe konnte erstmals auf die neuerdings durch die Reaktion von Aldehyden mit N-Acyl-N'-alkylhydrazinen leicht zugänglichen Azomethinimine⁽²⁾ ausgedehnt werden.

Beispielsweise führte die Umsetzung von o-Allyloxybenzaldehyd⁽³⁾ mit 1,0 Äquiv. N-Methyl-N'-phenacetylhydrazin⁽⁴⁾ in siedendem Toluol, wobei das Rückfluss-Kondensat durch einen mit Molekularsieb gefüllten Soxhletextraktor geleitet wurde, innerhalb von 18 Std. zu einem 10:1-Gemisch* der cis- und trans-verknüpften Hexahydro[1]benzopyrano[4,3-c]pyrazole **3** und **4** (s. Tabelle I). Offensichtlich geht im Laufe der Reaktion das in situ erzeugte Azomethinimin **2** eine regio-spezifische intramolekulare Cycloaddition ein. Die NMR-Spektren der Produkte **3** und **4** belegen deren Konstitution und Konfiguration, wobei letztere aus der Kopplung J_{AB} (s. Tabelle I) hervorgeht.

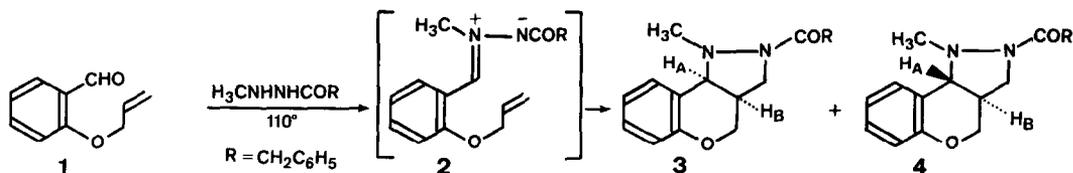
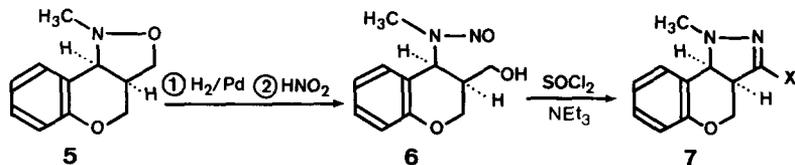


Tabelle I

Prod.	R	Ausb.	NMR _{C₆D₆} :J _{AB}	Smp. °
3	CH ₂ C ₆ H ₅	84%	7,5 Hz	113
4	CH ₂ C ₆ H ₅	8%	12,0 Hz	131

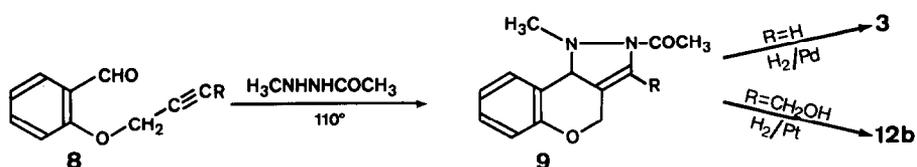


* Die beiden stereoisomeren Produkte **3** und **4** wandeln sich in siedendem Toluol innerhalb von 20 Std. nicht ineinander um.

Das cis-verknüpfte Hauptprodukt **3** liess sich ausserdem mit dem durch eine Röntgenstruktur-analyse untersuchten cis-Hexahydro[1]benzopyrano[4,3-c]isoxazol-System^(1c,d) korrelieren:

Das in 98% Ausbeute aus dem Isoxazolidin **5** erhaltene Hydrogenolyseprodukt ergab den N-Nitroso-Alkohol **6** (Ausb. 61%, Smp. 84°), dessen ungewöhnliche Reaktion mit 1,4 Aequiv. Thionylchlorid und 1,2 Aequiv. Triäthylamin in siedendem Methylenchlorid das Chlorpyrazolin **7**, X=Cl (Ausb. 49%, Smp. 61-62°) lieferte. Das daraus durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltene Pyrazolin **7**, X=H (Ausb. 72%, Sdp. 100°(Bad)/0,05 Torr) führte schliesslich durch sukzessive Behandlung mit katalytisch erregtem Wasserstoff und Phenacetylchlorid/Pyridin zu dem Produkt **3**.

Die schon durch Luft bewirkte Oxidation des aus dem Pyrazolidin **3** durch methanolische Salzsäure erhaltenen Hydrolyseproduktes zu dem Pyrazolin **7**, X=H (Ausb. 78%) repräsentiert einen bequemen Zugang zu anellierten 2-Pyrazolinen.



Anellierte 3-Pyrazoline sind durch analoge intramolekulare Azomethinimin-Additionen an Alkine zugänglich, wie die Herstellung der Produkte **9**, R=H (Ausb. 51%, Smp. 78-81°) bzw. **9**, R=CH₂OH (Ausb. 67%, Smp. 142-144°) zeigt, deren katalytische Hydrierung die cis-verknüpften Pyrazolidine **3** bzw. **12b** ergab.

In Anbetracht der Stereospezifität von Azomethinimin-Alken-Additionen^(5,2) kann eine Konfigurationsbestimmung der aus trans- bzw. aus cis-Alkenen **10** zu erwartenden Produkte **12** und **13** für den Nachweis der Azomethin-Zwischenstufen **11** herangezogen werden.

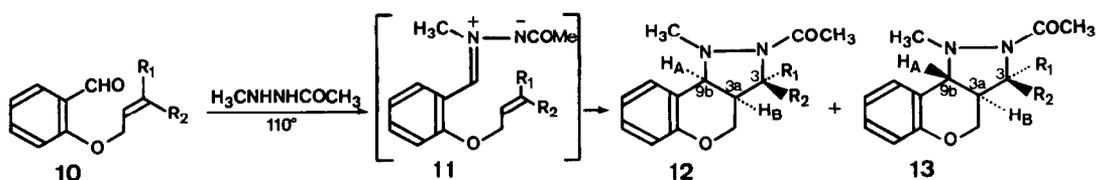


Tabelle II

10a: R₁=CH₂OH, R₂=H

10b: R₁=H, R₂=CH₂OH

Prod.	R ₁	R ₂	Ausb.	NMR : J _{AB}	Smp. °
12a	CH ₂ OH	H	53%	CDCl ₃ : 7 Hz	155-156
13a	CH ₂ OH	H	20%	CDCl ₃ : 11,5 Hz	200-201
12b	H	CH ₂ OH	63%	CDCl ₃ : 7 Hz	128-130
13b	H	CH ₂ OH	11%	dDMSO ₁₅₀ : 12 Hz	161-163

Die durch Alkylierung des Salicylaldehyd-Natriumsalzes mit trans- bzw. cis-4-Chlorbut-2-en-1-ol (6) in N,N-Dimethylformamid zugänglichen Aether **10a** bzw. **10b** reagierten mit N-Acetyl-N'-methylhydrazin (7) in siedendem Toluol unter Abspaltung von Wasser, welches mit Hilfe von Molekularsieb entfernt wurde. Unter diesen Bedingungen entstanden innerhalb von 4 Std. aus dem trans-Alken **10a** die zwei stereoisomeren Produkte **12a** und **13a** im Verhältnis 2,5:1, während das cis-Alken **10b** die Stereoisomeren **12b** und **13b** im Verhältnis 6:1 ergab. Eine wechselseitige Verunreinigung der beiden Isomerenpaare konnte dabei nicht festgestellt werden. Die Konfiguration der Produkte **12a**, **13a**, **12b** und **13b** bezüglich der Zentren 3a und 9b folgt aus den NMR-Kopplungen J_{AB} (s. Tabelle II), woraus hervorgeht, dass sich das aus dem trans-Alken **10a** gebildete Isomerenpaar von dem aus dem cis-Alken **10b** gebildeten Paar in der Konfiguration am C-3 unterscheiden muss. Eine diesbezügliche NMR-spektroskopisch fundierte Zuordnung ist jedoch schwierig, da bei den vier Stereoisomeren die vicinalen Kopplungen der Protonen am C-3 und C-3a nur unwesentlich voneinander differieren ($J = 9-10$ Hz). Nichtsdestoweniger gestattet die katalytische Hydrierung des 3-Pyrazolins **9**, R=CH₂OH zu dem Pyrazolidin **12b** für das letztere die cis-Konfiguration der Zentren 3 und 3a abzuleiten. Die damit restlos aufgeklärten konfigurativen Beziehungen der aus den Alkenyläthern **10a** und **10b** erhaltenen Produkte sind mit dem Postulat einer synchronen intramolekularen [4_s+2_s]Cycloaddition der Azomethinimin-Zwischenstufen **11** im Einklang.

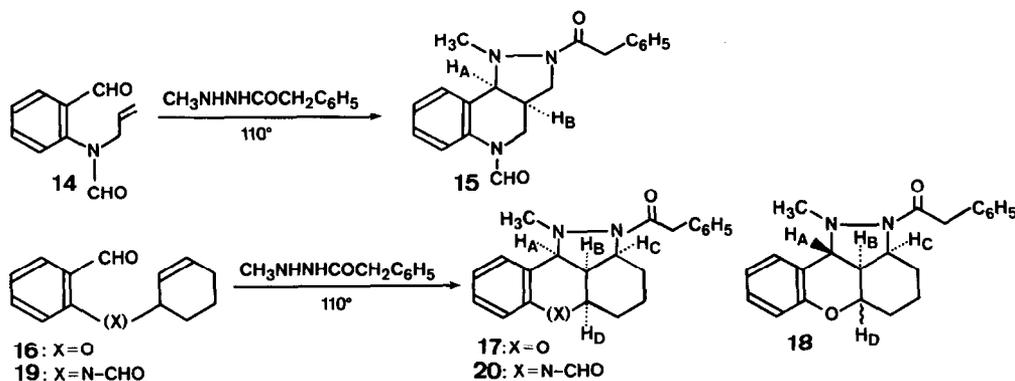


Tabelle III

Prod.	Ausb.	NMR :	J_{AB}	J_{BC}	J_{BD}	Smp. °
15	57%	CDCl ₃	7 Hz	-	-	156-157
17	38%	CDCl ₃	8 Hz	4 od. 10Hz	4 od. 10Hz	114-117
18	31%	dDMSO- ₁₂₀ °	12,5 Hz	?	?	181-183
20	48%	CDCl ₃	7,5 Hz	9,5 Hz	9,5 Hz	135-137

Der Aufbau von anellierten Pyrazolidinen lässt sich analog zu dem kürzlich für die Isoxazolidin-Reihe angewandten Synthesepinzip (1c) leicht variieren, wie die Beispiele **14** → **15**, **16** → **17** + **18** und **19** → **20** zeigen. Dabei ergaben die Formamide **14** und **19** jeweils nur ein Produkt, während der Cyclohexenyläther **16** zwei stereoisomere Octahydro[1]benzopyrano[4,3,2-cd]indazole lieferte.

Eine weitere Variation des Konzeptes wird durch die erfolgreiche Umsetzung verschiedener N-Acyl-N'-alkylhydrazine (7,8), sowie von N-Methyl-N'-phenylhydrazin (9) (s. Tabelle IV) illustriert. Abgesehen von der Reaktion des Pyrazolidons-(3) (10) wurden dabei ausschliesslich cis-verknüpfte Produkte isoliert.

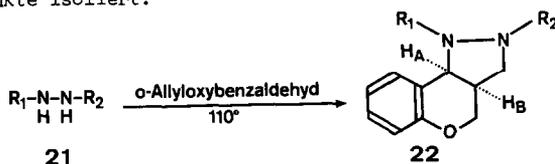


Tabelle IV

Prod.	R ₁	R ₂	Ausb.	NMR: J _{AB}	Smp. °
22a	CH ₃	COCH ₃	35%	C ₆ D ₆ : 7 Hz	116-118
22b	CH ₂ C ₆ H ₅	COCH ₃	91%	C ₆ D ₆ : 7,5 Hz	101-103
22c*	4-N-Methylpiperidyl	COCH ₃	88%	CDCl ₃ : 7,5 Hz	126-128
22d	CH ₃	C ₆ H ₅	70%	C ₆ D ₆ : 6,5 Hz	91
22e**	CH ₂ — CH ₂ — CO		41%	verdeckt	119-125

* Reaktionsbedingungen: 48 Std., 139°. **3:1-Stereoisomerengemisch

Die hier beschriebenen Verbindungen sind mittels Elementaranalysen, IR- und durch Doppelresonanzmessungen ergänzten NMR-Spektren charakterisiert.

L I T E R A T U R

- (1) a) N.A. Le Bel, M.E. Post and J.J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* **86**(1964) 3759
 b) W.C. Lumma Jr., *ibid.* **91**(1969) 2820
 c) W. Oppolzer und K. Keller, *Tetrahedron Letters* 1970, 1117
 d) W. Oppolzer und H.P. Weber, *ibid.* 1970, 1121
- (2) W. Oppolzer, *Tetrahedron Letters* 1970, im Druck
- (3) L. Claisen und O. Eisleb, *Ann.* **401**(1913) 95
- (4) W.J. Theuer and J.A. Moore, *J. org. Chem.* **29**(1964) 3734
- (5) a) A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey und E. Spindler, *Chem. Ber.* **100**(1967) 2192
 b) R. Huisgen, *J. org. Chem.* **33**(1968) 2291
- (6) D.A. Thomas and W.K. Warburton, *J. Chem. Soc.* 1965, 2988
- (7) R.L. Hinman and D. Fulton, *J. Am. Chem. Soc.* **80**(1958) 1895
- (8) Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Bd X/2, S. 48
- (9) E. Thielepape und O. Spreckelsen, *Ber.* **55**(1922) 2935
- (10) H. Dorn und A. Zubek, *Z. Chem.* **7**(1967) 150