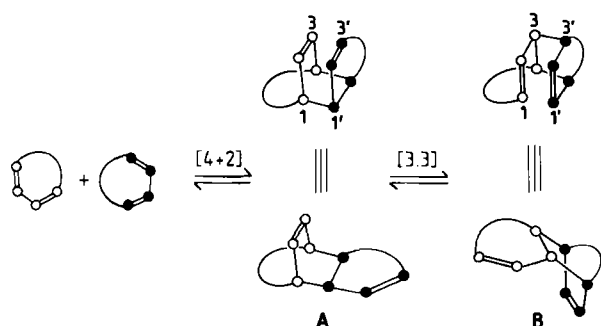


**Protonengesteuerte Gleichgewichtseinstellung zwischen  $[4^+ + 2^-]$ - und  $[4 + 2^+]$ -Cycloaddukten, ein charakteristisches Beispiel für die Sonderstellung der Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei 1,3-Dienen\*\***

Von Karin Beck und Siegfried Hünig\*

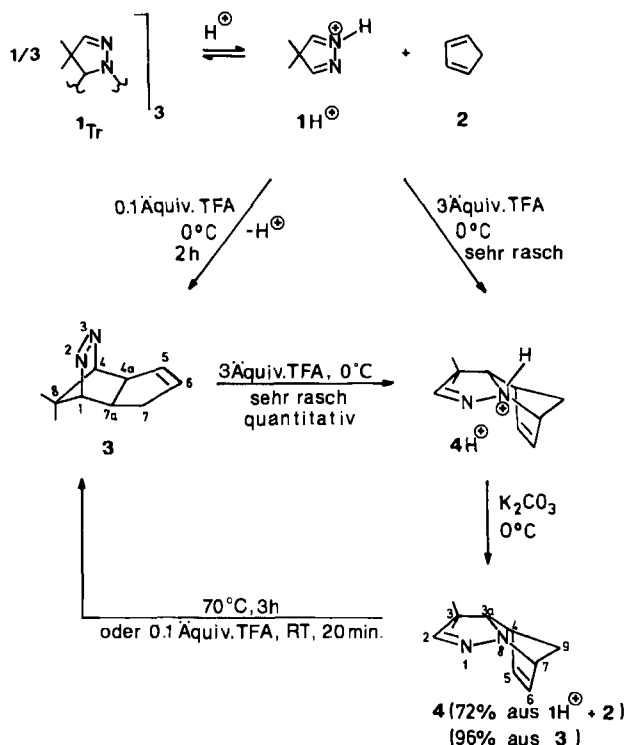
Als Beispiel für die thermische Reversibilität von Diels-Alder-Reaktionen wird häufig die Spaltung von *endo*-Di-cyclopentadien zu Cyclopentadien bei ca. 200°C zitiert<sup>[1]</sup>. Gerade für diesen Fall haben aber Woodward und Katz<sup>[2]</sup> schon 1959 eindeutig gezeigt, daß vor der Thermolyse bereits bei 140°C eine degenerierte Cope-Umlagerung stattfindet. Da  $[4 + 2]$ -Cycloaddukte vom *endo*-Typ aus zwei 1,3-Dienen zwangsläufig zwei Doppelbindungen in einer für  $[3.3]$ -Umlagerungen geeigneten Position enthalten, kommt dem genannten Befund prinzipielle Bedeutung zu: Ein *endo*-Cycloaddukt aus zwei gleichen oder verschiedenen (Hetero)-1,3-Dienen kann sowohl durch eine Diels-Alder-Reaktion (A) als auch durch eine Diels-Alder-Reaktion mit nachfolgender Cope-Umlagerung entstanden sein (B)<sup>[3]</sup>.



Diese naheliegende Konsequenz ist unseres Wissens bisher nicht explizit ausgesprochen worden. Allerdings wurde die Isomerisierung einer Reihe entsprechender Cycloaddukte als Cope-Umlagerung bezeichnet, obwohl der intramolekulare Reaktionsverlauf nur in wenigen Fällen bewiesen ist<sup>[4]</sup>. Wir stellen hier ein neuartiges Beispiel vor, bei dem die angesprochene Problematik infolge der hohen Mobilität des Systems offen zu Tage tritt.

Cyclische fünf- und sechsgliedrige Azine addieren sich, aktiviert durch Säurespuren, als elektronenarme 2,3-Diaza-1,3-diene in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf an Olefine zu Polycyclen mit Azobrücke<sup>[5]</sup>. In diesen  $[4^+ + 2^-]$ -Cycloadditionen erwies sich Cyclopentadien 2 als besonders reaktives Dienophil, welches z. B. mit protoniertem 4,4-Dimethyl-4H-pyrazol  $1\text{-H}^+$  – in situ erzeugt aus dem Trimer  $1_{\text{Tr}}$  – die Azoverbindung 3 liefert<sup>[5c]</sup> (Schema 1). Unter optimierten Bedingungen<sup>[6]</sup> haben  $1_{\text{Tr}}$  und 2 in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA) (Molverhältnis 0.33:1.1:0.1) in Chloroform bereits nach 2 h vollständig reagiert (76% 3, isoliert). Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Reaktionslösung ist außer 3 noch in Spuren ein weiteres Produkt zu erkennen, das als das Dihydropyrazol  $4\text{-H}^+$  identifiziert wurde<sup>[7]</sup>. Augenblicklich und quantitativ entsteht  $4\text{-H}^+$ , wenn man eine Lösung von 3 mit drei Äquivalenten TFA versetzt. Neutralisiert man diese Lösung von  $4\text{-H}^+$  mit Natronlauge bei Raumtemperatur und arbeitet wie üblich auf, so isoliert man nicht das erwartete

4, sondern 3 mit 70% Ausbeute! Erst wenn man die saure Lösung von  $4\text{-H}^+$  langsam auf eiskalte, gesättigte Kaliumcarbonatlösung tropft, läßt sich das freie Pyrazol-Derivat 4 gewinnen<sup>[8]</sup> (Schema 1).

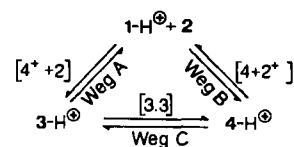


Schema 1.

Die rasche Umlagerung von 4 in 3 ist leicht zu bestätigen: Beim Erhitzen (70°C, 3 h) oder wesentlich rascher unter Säurekatalyse (0.1 Äquiv. TFA,  $\text{CDCl}_3$ , Raumtemperatur, 20 min) lagert sich 4 quantitativ in 3 um. Es liegt also der ungewöhnliche Fall eines protonengesteuerten Gleichgewichtes zwischen 3 und 4 mit hoher Mobilität vor. Im sauren Medium ist offenbar die höhere Basizität von 4 bestimmend, während als freie Base 3 thermodynamisch stabiler ist<sup>[9]</sup>. Nach diesen Befunden überrascht es nicht, daß aus  $1_{\text{Tr}}$  und 2 mit 3 Äquivalenten TFA in Chloroform bei 0°C augenblicklich  $4\text{-H}^+$  als einziges Produkt entsteht, aus dem 4 mit 72% Ausbeute isoliert werden konnte.

Zur Deutung dieser verwirrenden Befunde müssen mindestens die drei folgenden Hypothesen erwogen werden:

- Die Isomere  $3\text{-H}^+$  und  $4\text{-H}^+$  entstehen durch konkurrierende  $[4^+ + 2^-]$ - und  $[4 + 2^+]$ -Cycloaddition (Diels-Alder-Reaktion mit inversem bzw. normalem Elektronenbedarf<sup>[10]</sup>). Die Umwandlung von  $3\text{-H}^+$  in  $4\text{-H}^+$  erfolgt über Cycloreversion (Schema 2, Wege A und B).
- $3\text{-H}^+$  und  $4\text{-H}^+$  entstehen wie unter I formuliert, ihre Umwandlung erfolgt jedoch als  $[3.3]$ -Umlagerung (Schema 2, Weg C wesentlich rascher als Rückreaktionen A und B).

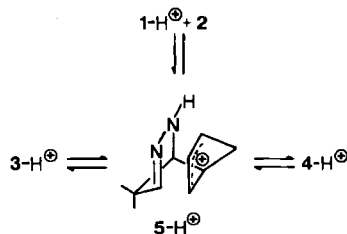


Schema 2.

\*] Prof. Dr. S. Hünig, Dr. K. Beck  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert.

III) Sowohl die Bildung von  $3\text{-H}^\oplus$  und  $4\text{-H}^\oplus$  als auch ihre Umlagerung erfolgen über eine gemeinsame Zwischenstufe  $5\text{-H}^\oplus$ , die entweder zu den Cycloaddukten  $3\text{-H}^\oplus$  und  $4\text{-H}^\oplus$  weiterreagiert oder wieder zu den Edukten  $1\text{-H}^\oplus$  und  $2$  gespalten wird (Schema 3).



Schema 3.

Zwischen diesen mechanistischen Möglichkeiten ließ sich teilweise experimentell unterscheiden:

- 1) Eine 1:2-Mischung von **4** und Maleinsäureanhydrid (MA) wurde in  $\text{CDCl}_3$  bei  $0^\circ\text{C}$  mit 0.1 Äquivalenten TFA umgesetzt. Innerhalb 60 min waren die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale von **4** verschwunden und die von **3** aufgetaucht, wobei nur Spuren an Cycloaddukt aus **2** und MA zu erkennen waren. Dieses war als Hauptprodukt erst nach 2 Wochen entstanden.
- 2) **3** und **4** wurden durch ihre im Fünfring deuterierten Derivate  $[\text{D}_6]\text{-3}$  und  $[\text{D}_6]\text{-4}$  ersetzt<sup>[11]</sup>. Die Umlagerung von  $[\text{D}_6]\text{-4}$  in  $\text{CDCl}_3$  in Gegenwart von 5 Äquivalenten an undeutertem **2** wurde durch Zugabe von 0.05 Äquivalenten TFA eingeleitet<sup>[12]</sup>. Nach 2 h hatte sich  $[\text{D}_6]\text{-4}$  in  $[\text{D}_6]\text{-3}$  umgewandelt, ohne daß die Bildung von undeutertem **3** zu erkennen war. Diese setzt erst auf Zusatz von weiteren 0.25 Äquivalenten TFA nach 1–2 d ein.

Nach diesen Experimenten erfolgt der rasche Übergang von  $4\text{-H}^\oplus$  in  $3\text{-H}^\oplus$  intramolekular als  $[3,3]$ -Umlagerung; die Retro-Diels-Alder-Reaktion verläuft viel langsamer. Für die thermische Umlagerung  $4 \rightarrow 3$  gilt das Gleiche, da bei der Reaktion  $[\text{D}_6]\text{-4} \rightarrow [\text{D}_6]\text{-3}$  in Gegenwart von undeutertem **2** (5 Äquiv.) dieses nicht eingebaut wird. Damit entfällt Hypothese I, während zwischen den Hypothesen II und III noch nicht unterschieden werden kann. Obwohl Diels-Alder-Reaktionen und Cope-Umlagerungen normalerweise konzertiert verlaufen<sup>[13]</sup>, kann unter bestimmten Bedingungen eine Zwischenstufe passiert werden<sup>[4a, 14–16]</sup>. Zu große Unterschiede in den  $\pi$ -MO-Energien der Reaktanten können die HOMO-LUMO-Wechselwirkung so stark reduzieren, daß die stark negative Entropie für konzertierte Übergangszustände nicht mehr kompensiert wird. Diese Situation könnte für die sehr unterschiedlichen Diene  $1\text{-H}^\oplus$  und **2** durchaus zutreffen. Damit würde entsprechend Hypothese III eine Zwischenstufe vom Typ  $5\text{-H}^\oplus$ <sup>[17]</sup> zur Schlüsselverbindung, die Diels-Alder- und Cope-Produkte verbindet (siehe Schema 3).

Die Umlagerung  $3\text{-H}^\oplus \rightarrow 4\text{-H}^\oplus$  ist das erste Beispiel einer Cope-Umlagerung mit einer nicht stabilisierten Azo-gruppe ohne Abspaltung von Stickstoff. Diese Umlagerung ist auf andere Systeme übertragbar<sup>[18]</sup>.

Eingegangen am 2. März 1987 [Z 2118]

[1] Vgl. S. N. Ege: *Organic Chemistry*, D. C. Heath, Lexington, MA, USA 1984, S. 531; G. M. Loudon: *Organic Chemistry*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA 1984, S. 521; A. Streitwieser Jr., C. H. Heathcock: *Organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1980, S. 764.

- [2] R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* 1959, Nr. 19, S. 5; *Tetrahedron* 5 (1959) 70.
- [3] Die gleiche Aussage gilt auch für Cycloaddukte aus offenkettigen 1,3-Dienen, sofern sie „endo“-konfiguriert sind. Vgl. [18].
- [4] Vgl. folgende Übersichten: a) Diels-Alder-Reaktionen: J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 772; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 779; b) katalysierte Cope- und Claisen-Umlagerungen: R. P. Lutz, *Chem. Rev.* 84 (1984) 205.
- [5] a) W. Berning, S. Hünig, *Angew. Chem.* 89 (1977) 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 777; b) W. Berning, S. Hünig, F. Prokschy, *Chem. Ber.* 117 (1984) 1455; c) K. Beck, A. Höhn, S. Hünig, F. Prokschy, *ibid.* 117 (1984) 517; d) S. Hünig, F. Prokschy, *ibid.* 117 (1984) 534; e) K. Beck, S. Hünig, *ibid.* 120 (1987) 477.
- [6] Siehe K. Beck, *Dissertation*, Universität Würzburg 1986.
- [7]  $4\text{-H}^\oplus$  ist als *endo-4-H*<sup>+</sup> zu bezeichnen, das in der sauren Lösung innerhalb 28 d vollständig in *exo-4-H*<sup>+</sup> übergeht. Im Gegensatz zu *endo-4* lagert sich *exo-4* unter den gleichen Bedingungen nicht in **3** um.
- [8] **3**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vgl. [4c].  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.28, 19.46$  (jeweils q,  $\text{CH}_3$ ), 31.29 (t, C-7), 38.24 (d, C-7a), 49.92 (d, C-4a), 51.55 (s, C-8), 85.92, 87.13 (jeweils d, C-1, 4), 127.8, 132.2 (jeweils d, C-5, 6). – **4**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41, 1.60 (jeweils d, 9-H<sub>2</sub>,  $J_{9,9'} = 8.5$  Hz), 2.80 (bs, 1 H, 4-H), 3.39 (d, 1 H, 3a-H,  $J_{3a,4} = 1.5$  Hz), 4.34 (bs, 1 H, 7-H), 5.69 (m, 1 H, 6-H), 6.02 (m, 1 H, 5-H), 6.29 (s, 1 H, 2-H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.37$  (q,  $\text{CH}_3$ ), 29.12 (q,  $\text{CH}_3$ ), 44.88 (s, C-3), 45.76 (d, C-4), 49.92 (t, C-9), 66.44 (d, C-3a), 75.72 (d, C-7), 131.5, 133.8 (jeweils d, C-5, 6), 155.9 (d, C-2).
- [9] Durch Differentialthermoanalyse wurde für  $3 \rightarrow 4$   $\Delta H = 4.5$  kcal/mol ( $72.1^\circ\text{C}$ ) bestimmt (Dr. H. D. Beckhaus, Universität Freiburg). Bildungsenthalpien aus Kraftfeldrechnungen (SCRIPT: N. C. Cohen, *Tetrahedron* 37 (1981) 1711) für **3** = 58.1 kcal/mol und für **4** = 62.1 kcal/mol (Dr. H. Burghard, Pharmasynthese, Hoechst AG). Wir danken den Autoren für diese Daten.
- [10] Übersichten zur Cycloaddition mit Iminium-Salzen: a) M. Lora-Tamayo, R. Madronero in J. Hamer (Hrsg.): *1,4-Cycloaddition Reactions*, Academic Press, New York 1967, S. 129f; b) S. M. Weinreb, J. I. Levin, *Heterocycles* 12 (1979) 949; c) S. M. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron* 38 (1982) 3087. Vgl. auch: d) B. Schmied, *Dissertation*, Universität Regensburg 1980; e) S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1768.
- [11] Die deuterierten Cycloaddukte  $[\text{D}_6]\text{-3}$  und  $[\text{D}_6]\text{-4}$  wurden aus **1** und  $[\text{D}_6]\text{-2}$  nach den Methoden für die undeuterten Produkte synthetisiert.
- [12] Die Umlagerung wurde an den NMR-Signalen von 1-H und 4-H (**3**) sowie 3a-H (**4**) verfolgt.
- [13] Vgl. hierzu die ausführliche Diskussion bei M. S. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5771.
- [14] F.-G. Klärner, B. M. J. Dogan, O. Ermer, W. von E. Doering, M. P. Cohen, *Angew. Chem.* 98 (1986) 109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 108.
- [15] R. Huisgen in A. Padwa (Hrsg.): *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 1984, S. 48.
- [16] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 569. Vgl. auch K. N. Houk in A. P. Marchand, R. E. Lehr (Hrsg.): *Pericyclic Reactions*, Academic Press, New York 1977, S. 181f.
- [17]  $5\text{-H}^\oplus$  ist ein intramolekularer Charge-Transfer-Komplex. Es könnte nach intramolekularer Übertragung eines Elektrons auch als Diradikalmonokation vorliegen.
- [18] K. Beck, H. Burghard, G. Fischer, S. Hünig, P. Reinold, *Angew. Chem.* 99 (1987) 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) Nr. 7.

## Azo-Cope-Umlagerungen mit nicht stabilisierten Azoverbindungen\*\*

Von Karin Beck, Harald Burghard, Gabriele Fischer, Siegfried Hünig\* und Petra Reinold

Zu den zahlreichen Hetero-1,5-Dienen, von denen Cope-Umlagerungen bekannt sind, gehören auch 3,4-Di-

[\*] Prof. Dr. S. Hünig, Dr. K. Beck, Dipl.-Chem. P. Reinold  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg  
Dr. H. Burghard [\*], Dipl.-Ing. G. Fischer [\*]  
Hoechst AG, Pharmasynthese  
Postfach 800320, D-6230 Frankfurt am Main 80

[\*\*] Kraftfeldrechnungen

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert.