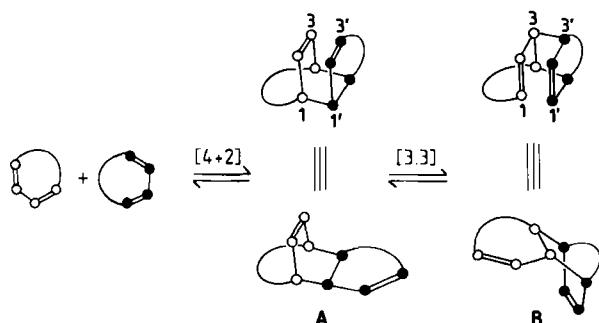


Protonengesteuerte Gleichgewichtseinstellung zwischen $[4^+ + 2]$ - und $[4 + 2^+]$ -Cycloaddukten, ein charakteristisches Beispiel für die Sonderstellung der Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei 1,3-Dienen**

Von Karin Beck und Siegfried Hünig*

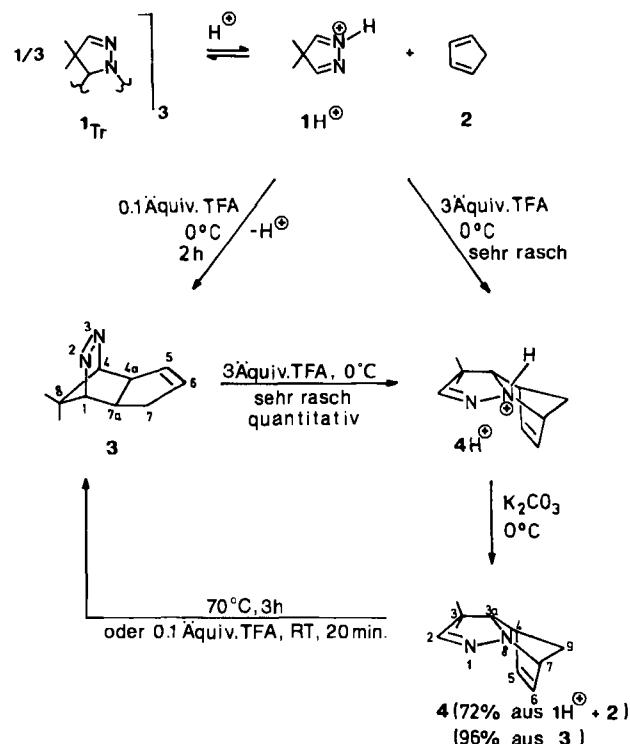
Als Beispiel für die thermische Reversibilität von Diels-Alder-Reaktionen wird häufig die Spaltung von *endo*-Dicyclopentadien zu Cyclopentadien bei ca. 200°C zitiert^[1]. Gerade für diesen Fall haben aber Woodward und Katz^[2] schon 1959 eindeutig gezeigt, daß vor der Thermolyse bereits bei 140°C eine 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)^[3].



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^[4]. 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-Diazal-1,3-diene in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf an Olefine zu Polycyclen mit Azobrücke^[5]. In diesen $[4^+ + 2]$ -Cycloadditionen erwies sich Cyclopentadien **2** als besonders reaktives Dienophil, welches z. B. mit protoniertem 4,4-Dimethyl-4*H*-pyrazol **1-H[⊕]** – *in situ* erzeugt aus dem Trimer **1_{Tr}** – die Azoverbindung **3** liefert^[5c] (Schema 1). Unter optimierten Bedingungen^[6] haben **1_{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 ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung ist außer **3** noch in Spuren ein weiteres Produkt zu erkennen, das als das Dihydropyrazol **4-H[⊕]** identifiziert wurde^[7]. Augenblicklich und quantitativ entsteht **4-H[⊕]**, wenn man eine Lösung von **3** mit drei Äquivalenten TFA versetzt. Neutralisiert man diese Lösung von **4-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-H[⊕]** langsam auf eiskalte, gesättigte Kaliumcarbonatlösung tropft, läßt sich das freie Pyrazol-Derivat **4** gewinnen^[8] (Schema 1).

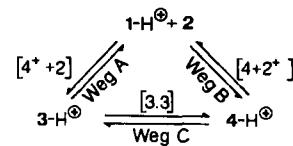


Schema 1.

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, 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^[9]. Nach diesen Befunden überrascht es nicht, daß aus **1_{Tr}** und **2** mit 3 Äquivalenten TFA in Chloroform bei 0°C augenblicklich **4-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-H[⊕]** und **4-H[⊕]** entstehen durch konkurrierende $[4^+ + 2]$ - und $[4 + 2^+]$ -Cycloaddition (Diels-Alder-Reaktion mit inversem bzw. normalem Elektronenbedarf^[10]). Die Umwandlung von **3-H[⊕]** in **4-H[⊕]** erfolgt über Cycloreversion (Schema 2, Wege A und B).
- 3-H[⊕]** und **4-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).



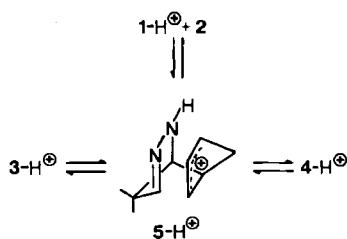
Schema 2.

[*] 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-H^\oplus und 4-H^\oplus als auch ihre Umlagerung erfolgen über eine gemeinsame Zwischenstufe 5-H^\oplus , die entweder zu den Cycloaddukten 3-H^\oplus und 4-H^\oplus weiterreagiert oder wieder zu den Edukten 1-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 CDCl_3 bei 0°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^[11]. Die Umlagerung von $[\text{D}_6]\text{-4}$ in CDCl_3 in Gegenwart von 5 Äquivalenten an undeuteriertem **2** wurde durch Zugabe von 0.05 Äquivalenten TFA eingeleitet^[12]. Nach 2 h hatte sich $[\text{D}_6]\text{-4}$ in $[\text{D}_6]\text{-3}$ umgewandelt, ohne daß die Bildung von undeuteriertem **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-H^\oplus in 3-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 undeuteriertem **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^[13], kann unter bestimmten Bedingungen eine Zwischenstufe passieren^[14a, 14–16]. Zu große Unterschiede in den π -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**- H^\oplus und **2** durchaus zutreffen. Damit würde entsprechend Hypothese III eine Zwischenstufe vom Typ 5-H^\oplus ^[17] 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 Azogruppe ohne Abspaltung von Stickstoff. Diese Umlagerung ist auf andere Systeme übertragbar^[18].

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. Hüning, *Angew. Chem.* 89 (1977) 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 777; b) W. Berning, S. Hüning, F. Prokschy, *Chem. Ber.* 117 (1984) 1455; c) K. Beck, A. Höhn, S. Hüning, F. Prokschy, *ibid.* 117 (1984) 517; d) S. Hüning, F. Prokschy, *ibid.* 117 (1984) 534; e) K. Beck, S. Hüning, *ibid.* 120 (1987) 477.

[6] Siehe K. Beck, *Dissertation*, Universität Würzburg 1986.

[7] 4-H^\oplus ist als *endo*- 4-H^\oplus zu bezeichnen, das in der sauren Lösung innerhalb 28 d vollständig in *exo*- 4-H^\oplus 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, CDCl_3) vgl. [4c]. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.28, 19.46$ (jeweils q, 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, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3 H, CH_3), 0.99 (s, 3 H, CH_3), 1.41, 1.60 (jeweils d, 9-H, $J_{9,9} = 8.5$ 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, CDCl_3): $\delta = 20.37$ (q, CH_3), 29.12 (q, 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** → **4** $\Delta H = 4.5$ kcal/mol (72.1°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. Schmid, *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 undeuterierten 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-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. Hüning, 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 Hüning* und Petra Reinold

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

[*] Prof. Dr. S. Hüning, 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 8003 20, D-6230 Frankfurt am Main 80

[†] Kraftfeldrechnungen

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