

Kurzmitteilungen

Gunther Seitz und Wolfgang Overheu

„Inverse“-Diels-Alder-Additionen, 6. Mitt.¹⁾

„Inverse“-Cycloadditionen mit Lactimäthern

Im Rahmen von Untersuchungen zur Synthese pharmakologisch interessanter Pyridazinabkömmlinge²⁾ und potentieller Purinantimetabolite³⁾ haben wir versucht, 3,6-Dicarbomethoxy-1,2,4,5-tetrazin (**1**) im Sinne einer „inversen“ [4+2]-Cycloaddition⁴⁾ mit cyclischen Imidsäureestern, den Lactimäthern **2**, umzusetzen, mit dem Ziel, bicyclische Triazinderivate des Typs **3** bzw. **4** zu erhalten⁵⁾.

Die Reaktion verläuft jedoch anders als erwartet. Als Reaktionsprodukte erhält man nicht **3** bzw. **4**, sondern die aminsubstituierten Pyridazinderivate **5**, die je nach Ringgliederzahl des eingesetzten **2** in Ausbeuten zwischen 10 und 50 Prozent als kristalline Verbindungen anfallen⁶⁾. Auch offenkettige N-substituierte Imidsäuremethylester **6** reagieren auf gleiche Weise und führen zu aminsubstituierten Pyridazinderivaten **7**. Der unerwartete Reaktionsverlauf läßt sich plausibel deuten, wenn man die zu **2** bzw. **6** denkbaren tautomeren Keten-N,O-acetale als elektronenreiche Dienophile annimmt, die in Konkurrenz um das Dien den mit ihnen im Gleichgewicht stehenden Verbindungen **2** bzw. **6** den Rang ablaufen. Nicht ganz auszuschließen, jedoch weniger wahrscheinlich, ist die Bildung von **5** durch eine modifizierte *Dimroth-Umlagerung*⁷⁾ aus **4**, ein Problem, das wir zur Zeit untersuchen.

1 5. Mitt.: G. Seitz und Th. Kämpchen, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 269 (1977).

2 vgl. G. Seitz und Th. Kämpchen, Arch. Pharm. (Weinheim) *308*, 237 (1976).

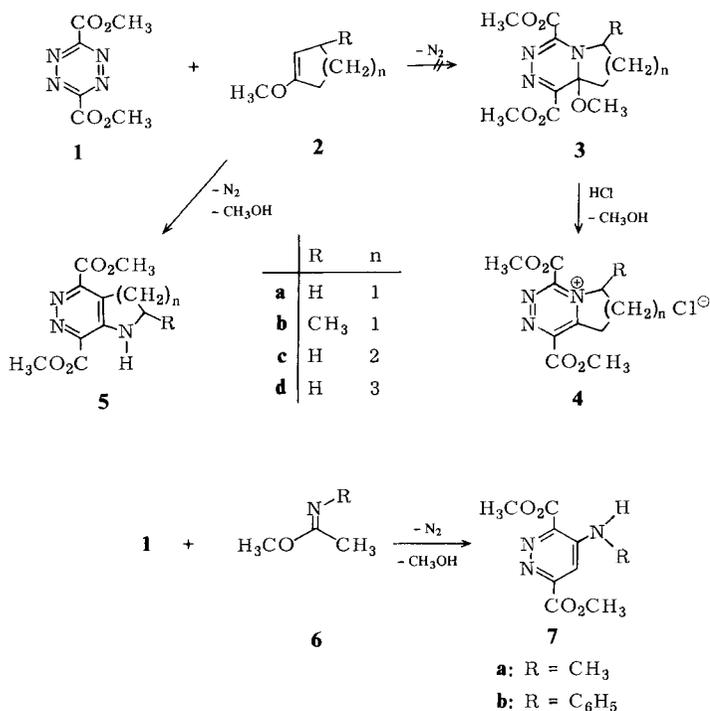
3 vgl. G. Seitz und Th. Kämpchen, Chem. Ztg. *99*, 292 (1975) sowie Arch. Pharm. *309*, 679 (1976) und dort zit. Schrifttum.

4 J. Sauer, Angew. Chem. *79*, 76 (1967); Zusammenfassung: H. Wollweber, Diels-Alder-Reaktion, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1972.

5 vgl. hierzu P. Roffey und J. P. Verge, J. Heterocycl. Chem. *6*, 497 (1969).

6 Orientierende Versuche mit Thiolactimäthern **2** (OCH₃ = SCH₃) ergeben die Verbindungen **5** in Ausbeuten bis zu 80 Prozent; G. Seitz und W. Overheu, unveröffentlicht.

7 vgl. z. B. G. Grenner und H.-L. Schmidt, Chem. Ber. *110*, 373 (1977) und dort zit. Schrifttum.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, der Bayer AG und der Hoechst AG für Chemikalienspenden, der Stiftung Volkswagenwerk für die Bereitstellung eines T 60 A-Kernresonanzspektrometers.

Experimenteller Teil⁸⁾

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 5 bzw. 7

Zu je 10 mmol **1**, suspendiert in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan, werden bei Raumtemp. langsam je 10 mmol **2** bzw. **6** in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan hinzuge tropft. Es wird solange gerührt, bis die Stickstoffentwicklung beendet und die karminrote Farbe des Tetrazins nicht mehr sichtbar ist. Zur Darstellung von **7b** werden je 10 mmol **1** und **6b** in 50 ml wasserfreiem Dioxan unter Rückfluß gekocht. Das nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels erhaltene viskose Öl wird mit wenig wasserfreiem Methanol versetzt und zur Kristallisation im Kühlschrank aufbewahrt. Die Kristalle werden aus Methanol bzw. Essigester umkristallisiert.

8 Allgemeine Angaben und benutzte Geräte vgl. G. Seitz, H. Hoffmann und W. D. Mikulla, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 483 (1974).

2-Pyrrolidino-[2,3-d]pyridazin-4,7-dicarbonsäure-dimethylester (5a)

Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 208–209° (Methanol), Ausb. 18 % d. Th. IR (KBr): 3441, 2955, 1720, 1688, 1602, 1502, 1450, 1359, 1289, 1212, 1160, 1063, 998, 926, 826, 788 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): δ (ppm) = 6,80 (m, 1H, NH), 4,00 (s, 6H, CO_2CH_3), 3,66 (mc, 4H, CH). – $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ (237,22). Ber.: C 50,63 H 4,67 N 17,71; Gef.: C 50,38 H 4,61 N 17,70. MS (70 eV): m/e = 237 (6,1 %, M^+), 120 (100 %).

2-Methylpyrrolidino-[2,3-d]pyridazin-4,7-dicarbonsäure-dimethylester (5b)

Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 189–190° (Essigester), Ausb. 47 % d. Th. IR (KBr): 3440, 1726, 1691, 1598, 1490, 1443, 1352, 1287, 1272, 1218, 1160, 1124, 1061, 999, 823, 782 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): δ (ppm) = 6,85 (m, 1H, NH), 4,02 (s, 6H, CO_2CH_3), 3,74 (mc, 3H, CH), 1,38 (d, 3H, CH_3). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (251,24) Ber.: C 52,59 H 5,26 N 16,73; Gef.: C 52,57 H 5,38 N 16,91. MS (70 eV): m/e = 251 (18,3 %, M^+), 134 (100 %).

Piperidino-[2,3-d]pyridazin-5,8-dicarbonsäure-dimethylester (5c)

Gelbe Kristalle vom Schmp. 172° (Methanol), Ausb. 28 % d. Th. IR (KBr): 3360, 2951, 1728, 1692, 1586, 1516, 1450, 1350, 1269, 1232, 1211, 1152, 1051, 827, 788 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): δ (ppm) = 8,1 (m, 1H, NH), 4,00 (s, 6H, CO_2CH_3), 3,53 (mc, 2H, CH), 2,90 (mc, 2H, CH), 1,96 (mc, 2H, CH). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (251,24) Ber.: C 52,59 H 5,22 N 16,73; Gef.: C 52,63 H 5,20 N 17,00. MS (70 eV): m/e = 251 (31 %, M^+), 134 (100 %).

Hexahydroazepino-[2,3-d]pyridazin-6,9-dicarbonsäure-dimethylester (5d)

Braungelbe Kristalle vom Schmp. 116° (Methanol), Ausb. 8 % d. Th. IR (KBr): 3335, 2960, 2879, 1728, 1697, 1571, 1516, 1441, 1356, 1270, 1246, 1161, 1144, 1019, 820, 788 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): δ (ppm) = 7,58 (m, 1H, NH), 4,00 (s, 6H, CO_2CH_3), 3,67 (mc, 2H, CH), 2,93 (mc, 2H, CH), 2,13 (mc, 4H, CH). – $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (256,27) Ber.: C 54,33 H 5,70 N 15,84; Gef.: C 54,35 H 5,63 N 15,87. MS (70 eV): m/e = 265 (89,5 %, M^+), 207 (100 %).

3,6-Dicarbomethoxy-4-methylaminopyridazin (7a)

Gelbe Kristalle vom Schmp. 164° (Methanol), Ausb. 29 % d. Th. IR (KBr): 3376, 1710, 1687, 1600, 1450, 1444, 1400, 1272, 1196, 1129, 1119, 990, 827, 787 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,07 (s, 6H, CO_2CH_3), 3,03 (d, 3H, NCH_3), 7,43 (s, 1H, CH), 8,10 (m, 1H, NH). – $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ (225,21) Ber.: C 48,00 H 4,92 N 18,66; Gef.: C 47,71 H 4,69 N 18,48. MS (70 eV): m/e = 225 (19,7 %, M^+), 108 (100 %).

3,6-Dicarbomethoxy-4-phenylaminopyridazin (7b)

Gelbe Nadeln vom Schmp. 191–192° (Essigester), Ausb. 21 % d. Th. IR (KBr): 3322, 2960, 1720, 1690, 1578, 1500, 1437, 1371, 1265, 1121, 1010, 815, 780, 761, 709, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9,83 (m, 1H, NH), 7,75 (s, 1H, CH), 7,37 (mc, 5H, arom. H), 4,12 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,03 (s, 3H, CO_2CH_3). – $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (287,27) Ber.: C 58,53 H 4,56 N 14,63; Gef.: C 58,85 H 4,55 N 14,76. MS (70 eV): m/e = 287 (14,3 %, M^+), 170 (100 %).

(Eingegangen am 6. Juli 1977)

Anschrift: Prof. Dr. G. Seitz, Chemisches Institut der Tierärztlichen Hochschule, Bischofsholer Damm 15, 3 Hannover. [KPh 110]