

Synthese von Pyridazo[3,4-*e*][1.4]diazepinen durch "inverse" intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion

Xiao-guang Yang und Gunther Seitz*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, W-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 19. August 1991

Die intramolekulare [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf unterschiedlich substituierter Tetrazine **3a-c**, versehen mit siebengliedrigen ω -Alkin-Seitenkettendienophilen, führt zur Synthese bisher unbekannter Pyridazo[3,4-*e*][1.4]diazepine **5-7**.

Synthesis of Pyridazo[3,4-*e*][1.4]diazepines by "Inverse" Intramolecular *Diels-Alder* Reaction

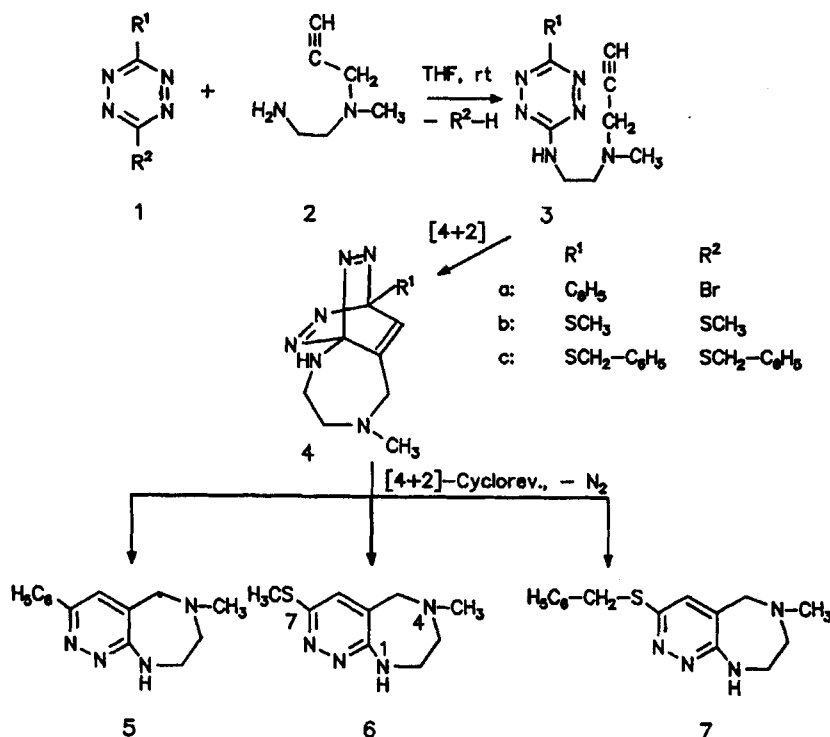
Intramolecular [4+2] cycloaddition reactions with inverse electron demand of differently substituted tetrazines **3a-c**, carrying 7-membered ω -alkyne side-chain dienophiles lead to the synthesis of novel pyridazo[3,4-*e*][1.4]diazepines **5-7**.

Im Rahmen von Untersuchungen zur Synthese pharmakologisch interessanter Pyridazinabkömmlinge¹⁻³⁾ haben wir uns auch für 3-Amino-pyridazine mit basischer Seitenkette interessiert, für die selektive Interaktionen mit einer Reihe pharmakologischer Rezeptoren (GABA, Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Benzodiazepin) zu erwarten sind⁴⁾. Bicyclische Varianten wie **5-7** von Minaprine, für das kürzlich auch interessante cholinomimetische Aktivitäten festgestellt wurden⁵⁾, lassen sich sehr leicht mit Hilfe der intramolekularen [4+2]-Cycloaddition^{6,7)} mit inversem Elektronenbedarf gewinnen⁸⁾.

Als Edukte zur Synthese der Tetrahydropyridazo[3,4-*e*][1.4]diazepine **5-7** dienen die gut zugänglichen Tetrazine **1a-c**⁹⁾, deren R²-Substituenten in 3-Stellung des Tetrazinsystems geeignete Abgangsgruppen sind. Sie werden bei nucleophilem Angriff des polyfunktionellen ω -Aminoalkins **2** nach einem Additions-Eliminierungsmechanismus glatt aus-

getauscht. Dabei entstehen die intensiv farbigen, mit einem geeigneten Seitenkettendienophil versehenen Tetrazine **3a-c**, die eine zur Isolierung ausreichende Stabilität aufweisen und nach sc Reinigung in Ausb. über 50% gewonnen werden können. Beim Erhitzen in Diphenylether reagieren sie im Sinne der gewünschten intramolekularen [4+2]-Cycloaddition. Der für diese Variante der *Diels-Alder*-Reaktion charakteristische "entropische Schub" fördert die Bildung der Cycloaddukte **4a-c**, deren hohe Winkelspannung zu einer raschen N₂-Eliminierung führt⁸⁾. Unter Rearomatisierung entstehen die Siebenring-anellierten Pyridazine **5-7** als gelbe, kristalline Verbindungen in brauchbaren Ausbeuten.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir vielmals für großzügige finanzielle Unterstützung, der Kali-Chemie AG und der BAYER AG für wertvolle Chemikalienspenden.



Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der mit Seitenkettendienophil versehenen Tetrazine 3a-c

Zur Lösung von je 5 mmol der Tetrazine 1a-c in 30 ml getrocknetem THF (bei 1c statt THF Essigsäureethylester) gibt man jeweils 8 mmol 2 und läßt solange bei Raumtemp. (5 h) reagieren, bis dc kein Edukt 1 mehr nachweisbar ist. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Filtration über eine Kieselgelsäule (40 cm x 2,5 cm; Essigsäureethylester/n-Hexan 7:3) gereinigt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird umkristallisiert.

6-Phenyl-3[2-(N-methyl-N-prop-2-nylamino)ethylamino]-1,2,4,5-tetrazin (3a)

Ausb. 1190 mg (64%), rote Kristalle, Schmp. 83°C (Ethylacetat/n-Hexan 1:9).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3280; 3250; 3010; 2940; 2820; 2100; 1588; 1505; 1355; 1140; 1076; 1055; 910; 770; 698 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 282 (4.43), 400 (3.14), 534 nm (2.69).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.38-8.34 (m; 2H, arom.), 7.51-7.47 (m; 3H, arom.), 6.73 (bs; 1H, NH), 3.74-3.69 (m; 2H, N-CH₂), 3.44 (d; 2H, CH₂-C $\equiv$ CH, 4J = 2.2 Hz), 2.82 (t; 2H, CH₂-N, 3J = 5.5 Hz), 2.40 (s; 3H, N-CH₃), 2.27 (t; 1H, C $\equiv$ CH, 4J = 2.2 Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 161.4, 160.2, 132.9, 130.8, 129.1, 126.4, 80.0, 73.6, 53.6, 45.5, 41.4, 38.5.- MS (70 eV): m/z (%) = 268 (5.9, M^+), 82 (100).- $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6$ (268.3) Ber. C 62.7 H 6.01 N 31.3 Gef. C 62.4 H 5.94 N 31.4.

6-Methylthio-3[2-(N-methyl-N-prop-2-nylamino)ethylamino]-1,2,4,5-tetrazin (3b)

Ausb. 600 mg (50%) rote Nadeln, Schmp. 64°C (Ethylacetat/n-Hexan 2:8).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3285; 3200; 2920; 2820; 1590; 1510; 1352; 1200; 1040; 935 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 272 (4.23), 438 (2.95), 525 nm (2.67).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.29 (bs; 1H, NH), 3.62-3.58 (m; 2H, N-CH₂), 3.42 (d; 2H, CH₂-C $\equiv$ CH, 4J = 2.5 Hz), 2.80-2.77 (t; 2H, CH₂-N, 3J = 5.7 Hz), 2.66 (s; 3H, S-CH₃), 2.37 (s; 3H, N-CH₃), 2.27 (t; 1H, C $\equiv$ CH, 4J = 2.5 Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 167.0, 160.9, 78.1, 73.6, 53.5, 45.6, 41.2, 38.3, 13.7.- MS (70 eV): m/z (%) = 238 (6.4, M^+), 82 (100).- $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ (238.32) Ber. C 45.4 H 5.92 N 35.3 S 13.5 Gef. C 45.4 H 5.82 N 35.0 S 13.7.

6-Benzylthio-3[2-(N-methyl-N-prop-2-nylamino)ethylamino]-1,2,4,5-tetrazin (3c)

Ausb. 1320 mg (84%) rote Kristalle, Schmp. 42°C (Ethylacetat/n-Hexan 8:2).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3295; 3240; 3010; 2918; 2840; 2100 (w); 1585; 1492; 1450; 1354; 1190; 936; 705 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 241 (3.94), 275 (4.16), 434 (2.78), 532 nm (2.40).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45-7.43 (m; 5H, arom.), 7.32-7.28 (m; 3H, arom.), 6.33 (bs; 1H, NH), 4.44 (s; 2H, S-CH₂), 3.60-3.56 (m; 2H, N-CH₂), 3.39 (d; 2H, CH₂-C $\equiv$ CH, 4J = 2.5 Hz), 2.76 (t; 2H, CH₂-N, 3J = 5.5 Hz), 2.36 (s; 3H, N-CH₃), 2.25 (t; 1H, C $\equiv$ CH, 4J = 2.5 Hz).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 166.2, 160.9, 136.5, 129.5, 128.9, 127.9, 78.0, 73.6, 53.4, 45.6, 41.5, 38.5, 35.1.- MS (70 eV): m/z (%) = 314 (2.0, M^+), 82 (100).- $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}$ (314.4) Ber. C 57.3 H 5.77 N 26.7 Gef. C 57.2 H 5.72 N 26.8.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der anellierten 1,4-Diazepine 5-7

Eine Lösung von je 2,5 mmol der Tetrazine 3a-c in 20 ml Diphenylether erhitzt man 5 h unter Argon auf 180°C und trennt Produkt und Lösungsmittel an Kieselgel (Säule 40 cm x 2,5 cm) mit n-Hexan, anschließend mit THF. Nach Entfernen des Eluens wird das Produkt umkristallisiert.

2,3,4,5-Tetrahydro-4-methyl-7-phenyl-1H-pyridazo[3,4-e][1,4]diazepin (5)

Ausb. 400 mg (67%) gelbe Kristalle; Schmp. 160°C (Toluol).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3195; 3040; 2925; 2840; 1590; 1485; 1450; 1395; 1330; 1226; 1170; 765; 698 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 275 nm (4.24).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.99-7.98 (m; 2H, arom.), 7.51 (s; 1H, Pyridazin-H), 7.47-7.45 (m; 3H, arom.), 5.48 (bs; 1H, NH), 3.72 (s; 2H, CH₂), 3.33 (dt; 2H, HN-CH₂, 3J = 4.8 Hz, 3J = 3 Hz), 2.93 (t; 2H, CH₂, 3J = 4.8 Hz), 2.47 (s; 3H, N-CH₃).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 162.5, 154.1, 136.7, 129.3, 129.1, 128.3, 126.6, 125.9, 60.7, 58.9, 44.2, 44.1.- MS (70 eV): m/z (%) = 240 (100, M^+).- $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4$ (240.3) Ber. C 70.0 H 6.71 N 23.3 Gef. C 69.8 H 6.46 N 23.0.

2,3,4,5-Tetrahydro-4-methyl-7-methylthio-1H-pyridazo[3,4-e][1,4]diazepin (6)

Ausb. 325 mg (51%) gelbe Kristalle; Schmp. 89°C (Toluol/n-Hexan 1:2).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200; 3020; 2924; 2830; 1590; 1495; 1400; 1370; 1320; 1255; 1190; 1115; 1060; 995; 900; 800; 780 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 263 nm (4.36).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.03 (s; 1H, Pyridazin-H), 5.24 (bs; 1H, NH), 3.73 (s; 2H, CH₂), 3.25 (dt; 2H, HN-CH₂, 3J = 4.9 Hz, 3J = 3.7 Hz), 2.90 (t; 2H, CH₂, 3J = 4.9 Hz), 2.65 (s; 3H, S-CH₃), 2.40 (s; 3H, N-CH₃).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 161.4, 155.3, 129.0, 127.3, 60.1, 58.8, 43.9, 43.6, 13.5.- MS (70 eV): m/z (%) = 210 (100, M^+).- $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ (210.3) Ber. C 51.4 H 6.71 N 26.6 S 15.3 Gef. C 51.3 H 6.68 N 26.9 S 15.3.

2,3,4,5-Tetrahydro-7-benzylthio-4-methyl-1H-pyridazo[3,4-e][1,4]diazepin (7)

Ausb. 450 mg (63%) gelbe Nadeln; Schmp. 80°C (n-Hexan).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3200; 3020; 2920; 2840; 1592; 1505; 1400; 1370; 1290; 1070; 710 cm^{-1} .- UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 265 nm (4.23).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.42-7.39 (m; 2H, arom.), 7.31-7.22 (m; 3H, arom.), 6.97 (s; 1H, Pyridazin-H), 5.22 (bs; 1H, NH), 4.50 (s; 2H, S-CH₂), 3.58 (s; 2H, CH₂), 3.25 (dt; 2H, HN-CH₂, 3J = 5 Hz, 3J = 3.2 Hz), 2.90 (t; 2H, CH₂, 3J = 5.1 Hz), 2.39 (s; 3H, N-CH₃).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 161.6, 154.4, 137.7, 129.1, 129.0, 128.5, 127.9, 127.2, 60.04 (CH₂, C-2), 58.7 (CH₂, C-5), 43.9 (CH₂, C-3), 43.6 (NCH₃), 34.9 (S-CH₂).- MS (70 eV): m/z (%) = 286 (100, M^+).- $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ (286.4) Ber. C 62.9 H 6.33 N 19.5 S 11.2 Gef. C 62.9 H 6.24 N 19.2 S 11.2.

Literatur

- G. Seitz und H. Waßmuth, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 89 (1990).
- G. Seitz und J. Richter, Chemiker-Ztg. 113, 254 (1989).
- Neuere Zusammenfassungen: R. Schönböck und E. Kloimstein, Österr. Chemie-Z. 85, 185 (1984) und dort zit. Lit.; vgl. auch Abstracts of the Scientific Contributions, 2nd International Symposium on the Chemistry and Pharmacology of Pyridazines, Sci. Pharm. 58, 167-229 (1990).
- C.G. Wermuth, J.-J. Bourguignon, J.P. Chambon und P. Worms in Topics in Pharmaceutical Sciences 1989 (D.D. Breimer, D.J.A. Crommelin und K.K. Nidha, Ed.), S. 325, F.I.P., The Hague 1989.
- C.G. Wermuth, J.-J. Bourguignon, R. Hoffmann, J.-P. Kan und P. Worms, Sci. Pharm. 58, 169 (1990).
- G. Seitz und J. Richter, Chem. Ber. 122, 2177 (1989).
- R. John und G. Seitz, Chem. Ber. 123, 133 (1990).
- Übersicht: D.L. Boger, S.M. Weinreb, Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis, Academic Press, Inc., New York 1987.
- A. Mangia, F. Bortesi und U. Amendola, J. Heterocycl. Chem. 14, 587 (1977) sowie V.A. Ershov, I.Ya. Postovskii, Khim. Geterosikl. Soedin 4, 571 (1971); C.A. 76, 25252r (1972). [Ph964]