

(4+2)-CYCLOADDITIONEN 6-GLIEDRIGER HETEROCYCLEN MIT INAMINEN

A. Steigel und J. Sauer

Institut für Organische Chemie der Universität München

(Received in Germany 8 July 1970; received in UK for publication 19 July 1970)

Die Umsetzungen symm. Tetrazine mit Alkenen und Alkinen lassen sich als DIELS-ALDER-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf beschreiben (1a). Die Reaktion mit Inaminen und Indiaminen (2) liefert erwartungsgemäß (s.Gl.(1) und Tab.) unter N_2 -Freisetzung Pyridazin-Abkömmlinge; die Bicyclen 3 sind nicht faßbar.

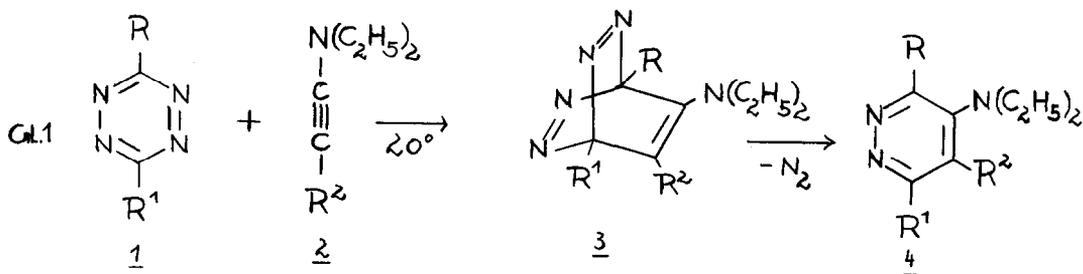


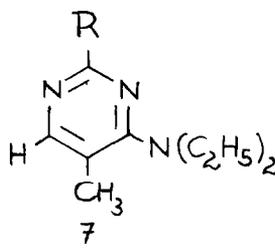
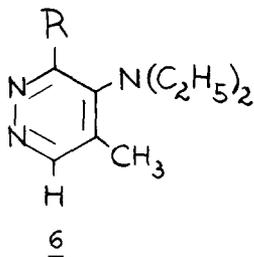
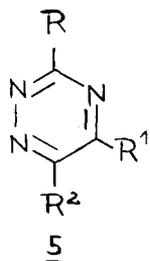
Tabelle. Dargestellte Pyridazin-Derivate 4

| <u>4</u> | R | R ¹ | R ² | Schmp. (°C) | Ausb. (%) |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|--|----------------|--------------|
| a | CO ₂ CH ₃ | CO ₂ CH ₃ | CH ₃ | 33- 34° | 94 |
| b | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 121° | 96 |
| c | C ₆ H ₅ | H | CH ₃ | 101-102° | 99 |
| d | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | N(C ₂ H ₅) ₂ | 125- 27° | 69 |
| e | C ₆ H ₅ | H | N(C ₂ H ₅) ₂ | 72- 73° | 45 |

Bei 4c geben wir wegen der long-range-Kopplung zwischen CH₃ und H (0.5 Hz) der angegebenen Orientierung den Vorzug (3).

1.2.4-Triazine hatten sich gegenüber elektronenreichen und winkelgespannten Alkenen als reaktive Diene erwiesen; der primären (4+2)-Cycloaddition

folgte die N_2 -Eliminierung (1b). Für die Umsetzung der Inamine mit 1.2.4-Triazin 5 war daher analog Gl.(1) mit der Bildung von Pyridinen zu rechnen.



a: $R = R^1 = R^2 = H$

b: $R = CO_2CH_3$; $R^1 = R^2 = H$

c: $R = CO_2CH_3$; $R^1 = H$; $R^2 = C_6H_5$

d: $R = CO_2CH_3$; $R^1 = C_6H_5$; $R^2 = H$

e: $R = CH_3, C_6H_5, p\text{-Tolyl}$; $R^1 = R^2 = H$

a: $R = H$

b: $R = CO_2CH_3$

c: $R = CH_3, C_6H_5, p\text{-Tolyl}$

H. NEUNHOEFFER und H.W. FRÜHAUF (4) berichteten dagegen, daß bei Verwendung 3-subst. Triazine 5a, 5e die Reaktion unter Abspaltung von Blausäure verläuft. So sollte 5a mit 1-Diäthylamino-propin 2 ($R^2 = CH_3$) das Pyridazin 6 ($R = H$) liefern. Analog wurde auch die Umsetzung von 5e zu 6 (R entsprechend CH_3 , C_6H_5 , $p\text{-Tolyl}$) formuliert. Die konstitutionelle Sicherung führten die Autoren ausschließlich durch Vergleich der NMR-Spektren mit Modellverbindungen. Bei diesen Umsetzungen sollte eine 3 analoge Zwischenstufe durchlaufen werden, aus der erstaunlicherweise nicht Stickstoff, sondern Blausäure abgespalten wird.

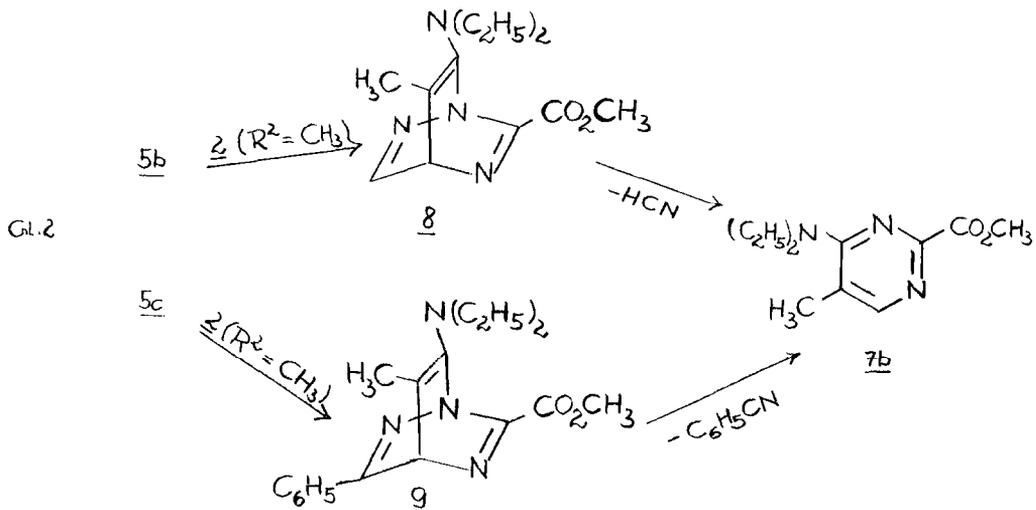
6 ($R = H$), von uns aus 4a durch Verseifung (70 %) und Decarboxylierung (92 %) bereitet, erwies sich jedoch als von dem von H. NEUNHOEFFER isolierten Produkt verschieden. (NMR ($CDCl_3$): aromatische Protonen bei τ 1.33 (S) und τ 1.39 (Q, $J = 0,6$ Hz), CH_3 bei τ 7.73 (D, $J = 0,6$ Hz), $N(C_2H_5)_2$ bei τ 6.67 (Q, $J = 7,0$ Hz) und τ 8.85 (T, $J = 7,0$ Hz), Pikrat Schmp. $135\text{-}136^\circ$). Durch eindeutige unabhängige Synthese konnten wir zeigen, daß dem von H. NEUNHOEFFER aus 5a und 2 ($R^2 = CH_3$) erhaltenen Diazin die Konstitution

eines Pyrimidins 7a zukommt; auch bei den übrigen von H. NEUNHOEFFER beschriebenen Pyridazinen dürfte es sich um Pyrimidine 7 handeln.

Daß die Umsetzung von 1.2.4-Triazin-Derivaten mit Inaminen zu Pyrimidin-Abkömmlingen führen kann, konnten wir an zwei weiteren Beispielen exakt beweisen. Aus 5b bzw. 5c erhielten wir mit 2 ($R^2 = \text{CH}_3$) jeweils in quant. Ausbeute gemäß Gl.(2) die Verbindung 7b. Deren Verseifung und Decarboxylierung führte zu 7a, dem Produkt der unabhängigen Synthese (s.oben). Die Umsetzungen von 5b und 5c verlaufen selbst bei Temperaturen unterhalb 0° rasch; Anhaltspunkte für das Auftreten von Zwischenprodukten konnten NMR-spektroskopisch nicht gewonnen werden.

Das zu 5c isomere Triazin 5d liefert dagegen mit 1-Diäthylamino-propin "normal" unter N_2 -Abspaltung, also über eine Addition in 3.6-Position des Triazins, zu 85 % 2-Phenyl-4-methyl-5-diäthylamino-pyridin-6-carbonsäuremethylester. In trisubstituierten Triazinen (5; $R^1, R^2, R \neq \text{H}$) findet die Bildung von Pyrimidin- und Pyridin-Derivaten in unterschiedlichem Ausmaß nebeneinander statt.

Den zur Zeit einfachsten Weg, um ausgehend von 5b und 5c zu 7b zu gelangen, stellt eine (4+2)-Cycloaddition des Inamins am Triazin gemäß Gl.(2) dar. Dabei erfolgt die (4+2)-Cycloaddition des Inamins nicht in 3.6-, sondern in 2.5-Position des 1.2.4-Triazins.



In den nicht faßbaren, winkelgespannten Zwischenstufen 8 und 9 ist erwartungsgemäß die HCN- bzw. C_6H_5CN -Abspaltung von der $NC-CO_2CH_3$ -Eliminierung energetisch begünstigt (*N-N-Bindungslösung!*). Ob die in Gl.(2) enthaltenen Cycloadditionsschritte synchron oder zweistufig ablaufen, wird zur Zeit untersucht.

Die ebenfalls diskutierbare Möglichkeit einer primären (2+2)-Cycloaddition des Inamins am 1.2.4-Triazin-System können wir noch nicht ausschließen.

Die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und der Verband der Chemischen Industrie haben diese Untersuchungen großzügig finanziell unterstützt; hierfür sei herzlich gedankt.

Literatur

- (1) a) J. Sauer, Angew.Chem. 79, 76 (1967); b) W. Dittmar, J. Sauer, A. Steigel, Tetr.Letters 1969, 5171.
- (2) Herrn Prof. Dr. H. G. Viehe sei für die Überlassung von Proben für die Versuche bestens gedankt.
- (3) K. Tori, M. Ogata, Chem. Pharm. Bull. 12, 272 (1964): long-range-Kopplung bei Methylpyridazinen.
- (4) H. Neunhoeffer, H.W. Frühauf, Tetr. Letters 1969, 3151.