Donorsubstituierte 2,5-Dihydropyrazine als Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Eine einfache Synthese substituierter Pyrazino[2,3-d]pyridazine

Gunther Seitz* und Hans Waßmuth

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

Eingegangen am 28. Februar 1989

Die Titelreaktion mit einer Reihe donorsubstituierter 2,5-Dihydropyrazine wie **7** sowie **12-14** als elektronenreiche Dienophile führt in guten Ausbeuten zu bisher unbekannten Pyrazino[2,3-d]pyridazinen **9** sowie **15-17**.

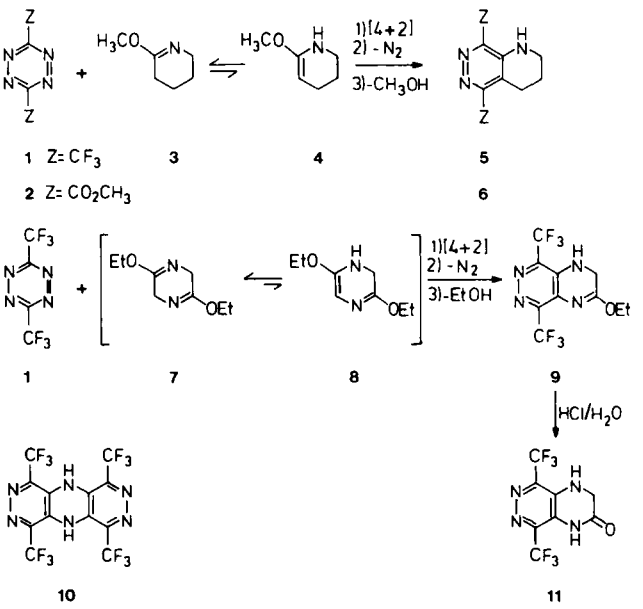
Donor Substituted 2,5-Dihydropyrazines as Dienophiles in the Diels-Alder-Reaction with Inverse Electron Demand. A Simple Synthesis of Substituted Pyrazino[2,3-d]pyridazines.

The titel reaction, starting with various donor substituted 2,5-dihydropyrazines such as **7** and **12-14** as electron rich dienophiles, results in the formation of the novel pyrazino[2,3-d]pyridazines **9** and **15-17** in good yields.

Im Rahmen von Untersuchungen zur Synthese pharmakologisch interessanter Pyridazinabkömmlinge[1-3] haben wir kürzlich die mit Elektronenakzeptorgruppen substituierten 1,2,4,5-Tetrazine **1** und **2** mit cyclischen Lactimethern vom Typ **3** umgesetzt. Dabei reagiert nicht das C=N-Dienophil **3**, sondern das dazu tautomere donorsubstituierte Keten-O,N-acetal **4** mit dem in **1** und **2** s-cis-fixierten Diazadien-System. Als Reaktionsprodukte gewinnt man deswegen nicht die erwarteten Triazine, sondern ausschließlich die heterocyclisch anellierten Pyridazine vom Typ **5** (Z = CF_3) oder **6** (Z = CO_2CH_3)[4-6].

Dieses Reaktionsprinzip[7] nutzten wir jetzt zur Synthese unterschiedlich substituierter Pyrazino[2,3-d]pyridazine, die als Pteridinvarianten von pharmazeutischem Interesse sind. Wir berichten hier über "inverse" [4+2]-Cycloadditionsreaktionen[6] von **1** mit verschiedenen donorsubstituierten 2,5-Dihydropyrazinen.

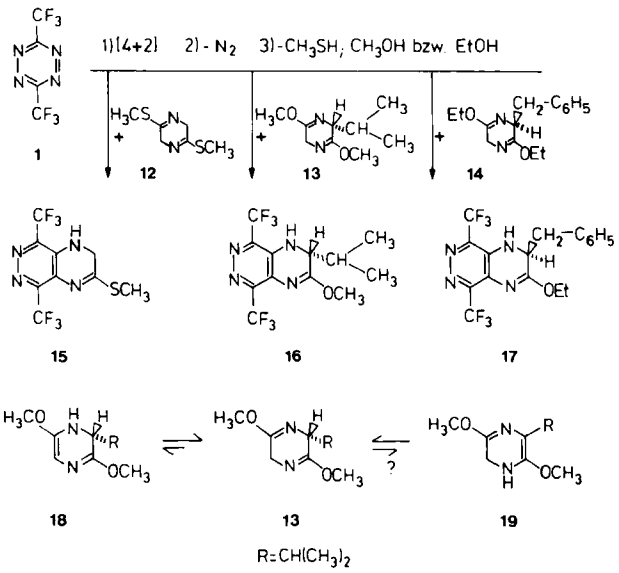
Die Umsetzung mit 3,6-Diethoxy-2,5-dihydropyrazin (**7**)[8], das vermutlich mit dem Tautomeren **8** im Gleichgewicht steht, verläuft erwartungsgemäß. **8** fungiert als Dienophil und reagiert in einer [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf mit **1** unter Bildung eines nicht isolierbaren Addukts, das leicht N_2 abspaltet im Sinne einer [4+2]-Cycloreversion. Nach Ethanoleliminierung entsteht in mehr als 70% Ausbeute das bicyclische Pyridazinderivat **9**. Obwohl die in **9** vorhandene Imidsäureesterfunktion die Möglichkeit zu einer zweiten [4+2]-Cycloaddition bietet, bleibt die Reaktion auf der Stufe des 3-Ethoxy-pyrazino[2,3-d]pyridazins **9** stehen; Hinweise zur Bildung des Tricyclus **10** konnten bisher nicht gefunden werden. Durch sauer katalysierte Hydrolyse läßt sich **9** glatt in das bicyclische Laktam **11** umwandeln. Analog **7** reagiert auch 3,6-Bis(methylthio)-2,5-dihydropyrazin (**12**)[9] mit **1**. Dabei entsteht in vergleichbar guter Ausbeute das Methylthio-substituierte Pyrazino[2,3-d]pyridazin **15**, dessen Hydrolyse ebenfalls das Laktam **11** liefert[10]. Die enantiomerenreinen Edukte (2R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin (**13**)[11] und (2S)-Benzyl-3,6-diethoxy-2,5-dihydropyrazin (**14**)[10] führen unter Erhalt der Konfiguration[10] zu den Pyrazino[2,3-d]pyridazinderivaten **16** bzw. **17**.



Die bei der Umsetzung von **13** bzw. **14** mit **1** beobachtete hohe Regioselektivität läßt sich plausibel deuten, wenn man beispielsweise die aus **13** resultierenden Tautomeren **18** und **19** bezüglich ihrer Bildungstendenz und ihrer dienophilen Eigenschaften betrachtet. Obwohl die Gleichgewichtskonzentrationen für beide Tautomere wahrscheinlich unter der Nachweisgrenze liegen, ist die von **18** groß genug für eine mit angemessener Geschwindigkeit verlaufende [4+2]-Cycloaddition. Für **19** ist aus sterischen Gründen eine äußerst geringe Bildungstendenz abschätzbar; zudem lassen die sperrigen Substituenten an der C=C-Doppelbindung von **19** eine nur geringe Dienophilie erwarten.

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

 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1990 0365-6233/90/0202-0089 $ 02.50/0



Experimenteller Teil

Benutzte Geräte:[12]

5,8-Bis(trifluormethyl)-1,2-dihydro-3-ethoxy-pyrazino[2,3-d]pyridazin (**9**)

Eine Lösung von 0.51 g (3 mmol) **7**[8] und 0.65 g (3 mmol) **1** in 20 ml getrocknetem CCl_4 wird unter Feuchtigkeitsausschluß eine h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, zweimal mit wenig CCl_4 gewaschen und aus Diethylether/ Essigsäureethylester (85:15) umkristallisiert. Ausb. 680 mg (72%), farblose Nädelchen; Schmp. 206°C. - IR (KBr): ν = 3280 cm^{-1}; 2990; 2950; 2930; 2910; 1640; 1580; 1560; 1520; 1480; 1465; 1450; 1410; 1385; 1350; 1290; 1250; 1230; 1205; 1170; 1130; 1015; 995; 985; 925; 885; 775; 760; 735; 705; 690; 670; 640; 620. - ^{1}H-NMR (60 MHz, [D$_6$]Aceton): δ = 1.39 (t; 3H, CH_3), 4.44 (s; 2H, NCH_2), 4.87 (q; 2H, OCH_2), 6.90 (bs; 1H, NH). - ^{13}C-NMR ([D$_6$]Aceton): δ = 14.2 (q; CH_3), 41.5 (t; NCH_2, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 64.7 (t; OCH_2, $^1J_{CH}$ = 150 Hz), 123.0 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 275 Hz), 123.4 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 274 Hz), 130.8/135.1 (2s; C=C), 137.5 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 32 Hz), 144.6 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 31 Hz), 165.8 (s; NCO). - MS (70 eV): m/z (%) = 314 (86, M^+), 257 (100). - $C_{10}H_8F_6N_4O$ (314.2) Ber. C 38.2 H 2.57 N 17.8 Gef. C 38.3 H 2.50 N 17.6.

5,8-Bis(trifluormethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[2,3-d]pyridazin (**11**)

Eine Suspension von 420 mg (1.33 mmol) **9** in 50 ml Wasser wird nach Zusatz einiger Tr. konz. HCl 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die saure Lösung mit K_2CO_3 neutralisiert und dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingeengt und der Rückstand aus Diethylether/Essigsäureethylester (75:25) umkristallisiert. Ausb. 310 mg (82%), farblose Kristalle; Schmp. 263°C (Zers.). - IR (KBr): ν = 3295 cm^{-1}; 3140; 2930; 1720; 1590; 1565; 1540; 1480; 1450; 1410; 1370; 1325; 1310; 1305; 1225; 1200; 1175; 1140; 1115; 1085; 1000; 895; 800; 775; 750; 730; 700; 660. - ^{1}H-NMR (60 MHz, [D$_6$]DMSO): δ = 4.13 (s; 2H, CH_2), 7.69 (bs; 1H, NHCO), 10.65 (bs; 1H, $NHCH_2$). - ^{13}C-NMR ([D$_6$]DMSO): δ = 44.75 (t; CH_2, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 121.5 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 275 Hz), 122.1 (q; CF_3; $^1J_{CF}$ = 274 Hz), 124.5/132.3 (2s; C=C), 134.6 (q; 2 C=N, $^2J_{CF}$ = 32 Hz), 164.3 (s; C=O). - MS (70 eV): m/z (%) = 286 (100, M^+). $C_8H_4F_6N_4O$ (286.14) Ber. C 33.6 H 1.41 N 19.6 Gef. C 33.5 H 1.48 N 19.4.

5,8-Bis(trifluormethyl)-1,2-dihydro-3-methylthiopyrazino[2,3-d]pyridazin (**15**)

Zu 0.40 g (2.3 mmol) **12**[9], gelöst in 20 ml getrocknetem Dichlormethan, läßt man langsam eine Lösung von 0.50 g (2.3 mmol) **1** in 20 ml Dichlormethan tropfen. Man rührt eine h bei Raumtemp., entfernt das Lösungsmittel i.Vak., reinigt den Rückstand mittels SC an Kieselgel (20 cm x 2 cm, Chloroform) und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 560 mg (77%); Schmp. 220°C. - IR (KBr): ν = 3280 cm^{-1}; 2940; 1590; 1570; 1555; 1510; 1440; 1410; 1345; 1325; 1315; 1300; 1250; 1210; 1170; 1130; 1110; 1100; 1040; 980; 970; 960; 870; 770; 670; 620; 530; 505; 450. - ^{1}H-NMR (60 MHz, [D$_6$]Aceton): δ = 2.63 (s; 3H, SCH_3), 4.46 (s; 2H, NCH_2), 6.90 (bs; 1H, NH). - ^{13}C-NMR ([D$_6$]Aceton): δ = 12.7 (q; CH_3, $^1J_{CH}$ = 143 Hz), 44.5 (t; NCH_2, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 123.0 (q; CF_3, $^1J_{CH}$ = 275 Hz), 123.2 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 274 Hz), 129.1/135.0 (2s; C=C), 138.8 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 33 Hz), 142.1 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 33 Hz), 172.9 (s; NCS). - MS (70 eV): m/z (%) = 316 (100, M^+). - $C_9H_6N_4F_6S$ (316.23) Ber. C 34.2 H 1.91 N 17.7 Gef. C 34.2 H 1.94 N 17.5.

(2R)-5,8-Bis(trifluormethyl)-1,2-dihydro-2-isopropyl-3-methoxy-pyrazino [2,3-d]pyridazin (**16**)

Eine Lösung von 0.65 g (3.5 mmol) **13**[11] und 0.70 g (3.5 mmol) **1** wird in 30 ml getrocknetem Toluol solange zum Sieden erhitzt, bis die rote Tetrazinfarbe verblaßt ist (Dauer ca. 6 h). Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen und der Rückstand mittels SC an Kieselgel getrennt (Säule 20 cm x 2 cm, Chloroform/Diethylether 7:3). Eine intensiv gelbe Fraktion liefert nach Einengen ein sehr zähflüssiges Öl, das durch Kugelrohrdestillation gereinigt wird. Ausb. 1.13 g (94%); Sdp. 160°C/0.8 Torr. - IR (Film): ν = 3460 cm^{-1}; 3350; 3120; 2965; 2935; 2880; 1630; 1570; 1510; 1455; 1405; 1365; 1350; 1320; 1305; 1290; 1250; 1210-1110; 1045; 1005; 990; 980; 970; 955; 905; 770; 725; 700. - ^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (d; 3H, CH_3), 0.98 (d; 3H, CH_3), 1.9-2.5 (m; 1H, CH-Isoprop.), 4.07 (s; 3H, OCH_3), 4.33 (mc; 1H, NCH), 5.47 (bs; 1H, NH). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 16.8 (q; CH_3), 17.4 (q; CH_3), 33.9 (d; CH-Isoprop.), 54.8 (q; OCH_3), 56.4 (d; NCH), 121.5 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 276 Hz), 122.1 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 278 Hz), 129.4/133.8 (2s; C=C), 137.0 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 34 Hz), 144.4 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 32 Hz), 166.0 (s; NCO). - MS (70 eV): m/z (%) = 342 (21, M^+), 279 (100). - $C_{12}H_{12}F_6N_4O$ (342.3) Ber. C 42.1 H 3.53 N 16.4 Gef. C 42.2 H 3.63 N 16.5.

(2S)-Benzyl-5,8-bis(trifluormethyl)-1,2-dihydro-3-ethoxypyrazino[2,3-d]-pyridazin (**17**)

Eine Lösung von 0.70 g (2.7 mmol) **14**[10] und 0.59 g (2.7 mmol) **1** in 50 ml getrocknetem CCl_4 wird solange zum Sieden erhitzt, bis die rote Farbe des Tetrazins verblaßt ist (Dauer ca. 4 d). Man läßt auf Raumtemp. abkühlen und trennt den entstandenen Niederschlag (3-Benzyl-piperazin-2,5-dion) ab. Die Mutterlauge wird eingeengt und der Rückstand mittels SC getrennt (Säule 40 cm x 2 cm, Diethylether/Hexan 12:1). Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird aus n-Hexan/Diethylether 6:4 umkristallisiert. Ausb. 200 mg (18%), farblose Kristalle; Schmp. 156.5°C. - IR (KBr): ν = 3370 cm^{-1}; 3100-2850; 1625; 1560; 1500; 1485; 1445; 1440; 1405; 1380; 1345; 1330; 1305; 1280; 1240; 1210; 1180; 1145; 1135; 1110; 1090; 1070; 1025; 990; 960; 910; 905; 880; 825; 770; 755; 730; 715; 710; 660; 620. - ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (t; 3H, CH_3), 2.97/3.11 (2dd; 2H, $NCHCH_2$, ^2J = 13.7 Hz, ^3J = 7.5/4.2 Hz), 4.43-4.60 (m; 3H, NCH/OCH_2), 5.29 (bs; 1H, NH), 7.07-7.28 (m; 5H, Aromaten-H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q; CH_3), 40.9 (t; $NCHCH_2$), 52.4 (d; NCH), 64.7 (t; OCH_2), 121.38 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 276 Hz), 122.1 (q; CF_3, $^1J_{CF}$ = 275 Hz), 127.8 (d; C-Phenyl), 128.9 (d; C-Phenyl), 129.1 (s; C=C), 129.6 (d; C-Phenyl), 132.8 (s; C=C), 133.7 (s; C-Phenyl), 137.2 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 32 Hz), 144.4 (q; C=N, $^2J_{CF}$ = 34 Hz), 165.0 (s; OCN). - MS (70 eV): m/z (%) = 404 (30, M^+), 313 (95, M-Benzyl)$^+$, 91 (100). -

$C_{17}H_{14}F_6N_4O$ (404.3) Ber. C 50.5 H 3.49 N 13.9 Gef. C 50.5 H 3.41 N 13.9.

Literatur

1 G. Seitz und T. Kämpchen, Arch. Pharm. (Weinheim) *309*, 679 (1976) und *311*, 728 (1978).

2 G. Seitz, T. Kämpchen und W. Overheu, Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 786 (1978).

3 Neuere Zusammenfassung: R. Schönböck und E. Kloimstein, Österr. Chemie-Z. *85*, 185 (1984) und dort zit. Lit.

4 G. Seitz und W. Overheu, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 936 (1977).

5 W. Overheu, G. Seitz und H. Waßmuth, Chemiker-Ztg. *113*, 188 (1989).

6 Neuere Zusammenfassung: D.L. Boger und S.M. Weinreb, Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis, Academic Press, INC., New York 1987.

7 Zur Reaktivität von Ketenacetalen in der Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronenbedarf vgl. z.B. H. Neunhöffer und H.W. Frühauf, Liebigs Ann. Chem. *758*, 120 (1972), H. Neunhöffer und G. Frey, Liebigs Ann. Chem. *1973*, 1963; B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel und J. Sauer, Tetrahedron Lett. *1975*, 2897; K. Müller und J. Sauer, Tetrahedron Lett. *25*, 2541 (1984); A.T.M. Marcelis und H.C. van der Plas, J. Heterocyclic Chem. *24*, 545 (1987); U. Gruseck und M. Heuschmann, Tetrahedron Lett. *28*, 6027 (1987); H. Möhrle und H. Dwuletzki, Z. Naturforsch., B 42, 1032 (1987).

8 K.W. Blake, A.E.A. Porter und P.G. Sammes, J. Chem. Soc. Perkin 1, 2494 (1972); J.L. Markham und P.G. Sammes, ibid. 1, 1889 (1979); vgl. auch U. Schöllkopf, W. Hartwig und U. Groth, Angew. Chem. *91*, 922 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. *18*, 863 (1979).

9 R. Gompper und W. Breitschaft, Angew. Chem. *95*, 727 (1983); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. *22*, 717 (1983).

10 H. Waßmuth, Dissertation, Universität Marburg 1989.

11 U. Schöllkopf, U. Groth und C. Deng, Angew. Chem. *93*, 793 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. *20*, 798 (1981).

12 G. Seitz und P. Imming, Arch. Pharm. (Weinheim) *321*, 757 (1988).

[Ph636]