

Kurzmitteilung

Gunther Seitz und Thomas Kämpchen

„Inverse“ Diels-Alder-Additionen, 5. Mitt.¹⁾

Ein neuer Syntheseweg zu substituierten 1,2,4-Triazolen

N-Sulfinylsulfonamide **1** sind bekanntlich hochreaktive Dienophile²⁾. Ihre Umsetzungen z. B. mit 2,3-Dimethylbutadien oder Cyclopentadien zu substituierten Thiazin-1-oxiden **2** lassen sich in die Reihe der *Diels-Alder*-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf³⁾ einordnen. Somit wird verständlich, daß z. B. das elektronenarme Dien Hexachlorcyclopentadien mit **1** selbst bei längerem Erhitzen nicht reagiert.

Wir haben versucht, die elektronischen Gegebenheiten umzukehren und statt des elektronenarmen Dienophils **1** elektronenreichere N-Sulfinyl-aniline **3** – formal Enolaten vergleichbar – als Dienophile mit dem s-cis-fixierten elektronenarmen Azinsystem im Tetrazin **4** umzusetzen. Dabei tritt im Sinne einer „inversen“ *Diels-Alder*-Addition³⁾ Cycloaddition ein zum nicht isolierbaren Zwischenprodukt **5**, das nach Stickstoffeliminierung sehr wahrscheinlich in das Thiatriazin **6** übergeht.

Im Zuge einer Methanolyse tritt Ringverengung ein⁴⁾ zu den substituierten, pharmakologisch interessanten Triazolen **7a–c**, daneben wird eine instabile, bisher nicht identifizierte Schwefelverbindung eliminiert.

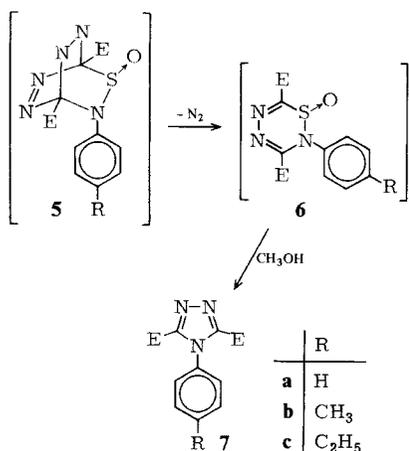
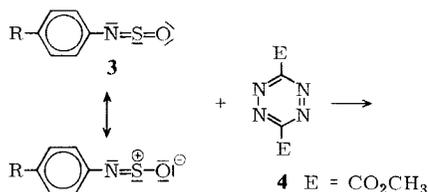
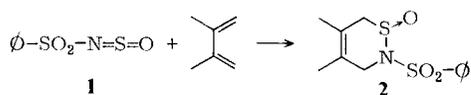
Fräulein *Sybille Schulz* danken wir für geschickte experimentelle Mitarbeit, dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, der Hoechst AG und der Bayer AG für Chemikalienspenden, der Stiftung Volkswagenwerk für die Bereitstellung eines T 60 A-Kernresonanzspektrometers.

1 4. Mitt.: G. Seitz und Th. Kämpchen, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 679 (1976).

2 G. Kresze in J. Hamer, 1,4-Cycloaddition Reactions, Academic Press, London 1967 und dort zitiertes Schrifttum.

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

4 Die Ringkontraktion ist vergleichbar mit der von *Roček* entdeckten, alkalisch katalysierten Pyrrolsynthese aus N-Aryl-3,6-dihydro-1,2-thiazin-1-oxiden; vgl. J. Roček, Chem. Listy 47, 1781 (1953) und Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 19, 275 (1954).



Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 7

Man suspendiert 10 mmol (2 g) **1** in 0,1 mol **3** und läßt 2d bei ca. 80° unter Feuchtigkeitsschluß reagieren. Anschließend wird überschüssiges N-Sulfinylanilin i. Hochvak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Die nach Aufbewahren im Kühlschrank ausgefallenen farblosen Kristalle lassen sich durch Umkristallisieren aus Methanol bzw. Isopropanol reinigen.

4-Phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäuredimethylester (**7a**)

Ausbeute: 0,6 g (23 %). – Schmp.: 213° (Methanol). C₁₂H₁₁N₃O₄ (261,24) Ber.: C 55,17 H 4,24 N 16,09; Gef.: C 55,07 H 4,35 N 16,14.

MS (70 eV): M⁺ = 261 m/e. – IR (KBr): 1758, 1698, 1505, 1487, 1349, 1230, 1029, 831 cm⁻¹. – ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ = 3,83 (s, 2OCH₃), 7,57 ppm (mc, 5CH, arom.).

4-(4-Methyl-phenyl)-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (7b)

Ausbeute: 0.8 g (29 %). – Schmp.: 202° (Isopropanol). C₁₃H₁₃N₃O₄ (275,26) (Ber.: C 56.72 H 4.76 N 15.26; Gef.: C 56.65 H 4.72 N 14.80).

MS (70 eV): M⁺ = 275 m/e. – IR (KBr): 1742, 1512, 1475, 1350, 1240, 1020, 832 cm⁻¹.

¹H-NMR (CH₃-NO₂-d₃): δ = 2.43 (s, CH₃), 3.8 (s, 2 OCH₃), 7.3 ppm (br. s, 4 aromat. CH).

4-(4-Äthyl-phenyl)-1,2,4-triazol-3,5-dicarbonsäuredimethylester (7c)

Ausbeute: 0.3 g (10 %). – Schmp.: 212° (Methanol) C₁₄H₁₅N₃O₄ (289,29) Ber.: C 58.13 H 5.23 N 14.53; Gef.: C 57.74 H 5.05 N 14.37.

MS (70 eV): M⁺ = 289 m/e. – IR (KBr): 2965, 1755, 1525, 1480, 1420, 1356, 1235, 1025, 842 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (t, CH₂-CH₃), 4.47 (q, CH₂-CH₃), 3.93 (s, 2 OCH₃), 7.3 ppm (mc, 4CH, aromat.).

(Eingegangen am 11. Januar 1977)

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

Anschrift: Prof. Dr. G. Seitz, Bischofsholer Damm 15, Chemisches Institut der Tierärztlichen Hochschule, 3 Hannover. [KPh 92]

Buchbesprechungen

Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, 3., überarb. und erweiterte Aufl., herausgeg. von H. P. Kuemmerle, E. R. Garrett und K. H. Spitzky, 527 Abb., 213 Tab., XIX, 1222 S., Preis DM 180,-, Verlag Urban & Schwarzenberg, München 1976.

Die dritte Auflage dieses Buches (Erstauflage 1971) ist inhaltlich erneut überarbeitet und durch einige Kapitel erweitert worden. Ca. 80 Autoren partizipieren an diesem Werk, das allein schon aufgrund der Heterogenität der Darstellung mehr zum Nachschlagen für den Spezialisten als zur Schnellinformation für den Apotheker oder den praktisch tätigen Arzt bzw. zum Lernen für den Studenten geeignet ist. – Einleitend wird das Aufgabengebiet der klinischen Pharmakologie von einem der Herausgeber umrissen. In diesem Teil werden ferner die Problematik bei der therapeutischen Urteilsbildung, sowie die rechtliche Situation der Pharmakotherapie erörtert. – Im Allgemeinen Teil werden jeweils in größeren Kapiteln behandelt: Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Pharmakogenetik, Biotransformation, Arzneimittelinteraktionen, biometrische Methoden in der klinischen Pharmakologie, medizinische Dokumentation mit elektronischen Rechenanlagen und das Placeboproblem. Eine Erweiterung erfuhr hierbei die Pharmakokinetik aufgrund der Darstellung zahlreicher Beispiele und die Kumulationslehre durch Hinzufügung eines Kapitels über Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz. – Im Speziellen Teil folgen wieder jeweils als einzelne Kapitel die Besprechung der Diagnostika, Immunologika, Kompensations- und Substitutionstherapie (mit Ausnahme der Hormone), dann die Pharmakotherapie der Organsysteme mit ca. 23 größeren Unterkapiteln, sowie die Chemotherapie. Am Ende des Buches sind noch 4 den Pharmakotherapeuten besonders interessierende Situationen dargestellt, nämlich die klinische Pharmakologie im Kindesalter, in der prä- und postoperativen Phase, in der Schwangerschaft und in der Geriatrie. – Wie eingangs bereits dargelegt ist, eignet sich dieses