

Heterocyclische Dicarbonsäureester, I

## Zur Synthese und Reaktivität von 2-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyran[2,3-d]pyridazin

Jochen Lehmann<sup>1)</sup>\*, Udo Kraatz und Friedhelm Korte

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168

Eingegangen am 25. Oktober 1972

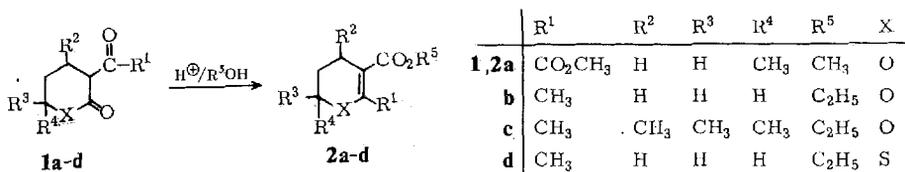
6-Methyl-2,3-bis(methoxycarbonyl)-5,6-dihydro-4H-pyran (**2a**) setzt sich mit Hydrazinhydrat zum Dihydradid **3** um, welches unter Hydrazinabspaltung in das 2-Methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-pyran[2,3-d]pyridazin-5,8-dion (**4**) übergeht. Durch Behandlung von **4** mit POCl<sub>3</sub>/Pyridin erhält man das 5,8-Dichlorpyranopyridazin **5**, dessen Reaktivität gegenüber nucleophilen Agentien untersucht und diskutiert wird. Die IR- und NMR-Daten der erhaltenen Verbindungen werden aufgeführt.

### Heterocyclic Dicarboxylic Acid Esters, I

#### Synthesis and Reactivity of 2-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyran[2,3-d]pyridazines

6-Methyl-2,3-bis(methoxycarbonyl)-5,6-dihydro-4H-pyran (**2a**) reacts with hydrazine to give the dihydradid **3** which can be converted to 2-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-pyran[2,3-d]pyridazine-5,8-dione (**4**) under elimination of hydrazine. Treatment of **4** with POCl<sub>3</sub>/pyridine yields the 5,8-dichloropyranopyridazine **5**. The reactivity of this compound to nucleophilic agents is studied and discussed. I. r. and n. m. r. data are given.

In jüngster Zeit sind die durch Acyllacton-Umlagerung leicht zugänglichen 3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran- und -thiopyran-Derivate **2b–d**<sup>2,3)</sup> Ausgangsprodukte zur Synthese neuer Heterocyclen geworden<sup>4–6)</sup>. Der Dicarbonsäureester **2a** entsteht durch Umlagerung des  $\alpha$ -(Methoxalyl)lactons **1a**<sup>2,3)</sup> und bietet sich ebenfalls zur Synthese eines neuen heterocyclischen Ringsystems an.



<sup>1)</sup> Aus der Dissertation J. Lehmann, Univ. Bonn 1972.

<sup>2)</sup> F. Korte und K. H. Büchel, Neuere Methoden der Präparativen Org. Chemie, Bd. III, S. 136, Verlag Chemie, Weinheim 1961.

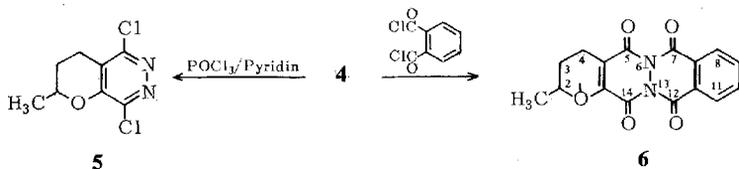
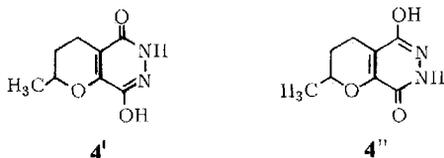
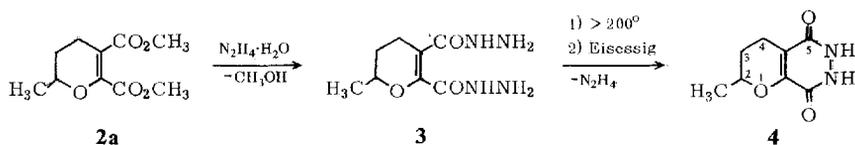
<sup>3)</sup> F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959).

<sup>4)</sup> W. Ehrenstein und F. Korte, Chem. Ber. 104, 734 (1971).

<sup>5)</sup> I. Emde, Diplomarbeit, Univ. Bonn 1971.

<sup>6)</sup> M. Baues, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 105, 1345 (1972).

**2a** setzt sich mit Hydrazinhydrat in einer normalen Esterhydrazinolyse zum erwarteten Dihydrazid **3** um, während das analoge Fünfringsystem, der 4,5-Dihydro-2,3-furandicarbon säure-dimethylester in ganz anderer Weise reagiert <sup>7)</sup>. Bei Temperaturen oberhalb 200° oder in siedendem Eisessig spaltet **3** Hydrazin ab, und es tritt Cyclisierung zum Pyrano[2,3-*d*]pyridazin **4** ein, einem bislang noch nicht beschriebenen Ringgerüst. Im IR-Spektrum (KBr) von **4** tritt sowohl eine intensive Lactambande bei 1650 cm<sup>-1</sup> als auch die sehr breite Bande assoziierter OH-Gruppen im Bereich von 2000–3600 cm<sup>-1</sup> auf. Dies zeigt im Einklang mit Untersuchungsergebnissen an anderen 1,4-Dioxypyridazinen <sup>8)</sup>, daß auch diese Verbindung im festen Zustand in der tautomeren Hydroxylactamform **4'** oder **4''** auftritt.



Durch Acylierung von **4** mit Phthaloylchlorid erhält man die tetracyclische Verbindung **6**, während mit POCl<sub>3</sub>/Pyridin das Pyrano[2,3-*d*]pyridazin **5** entsteht.

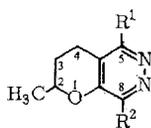
Die nucleophile Substitution der Chloratome in **5** ist außerordentlich erschwert und nur in wenigen Fällen durchzuführen. Relativ leicht verläuft noch die Darstellung des Dimethoxy-Derivates **7** durch Behandlung mit überschüssiger Natriummethylatlösung, und auch das 1,4-Dimercaptopyranopyridazin **9** läßt sich in guter Ausbeute durch Umsetzung mit Kaliumhydrogensulfidlösung oder Thioharnstoff gewinnen. Deutlich zeigt sich jedoch die Reaktionsträgheit dieser Verbindung gegenüber Stickstoffbasen. Lediglich die Reaktion mit Piperidin führt noch unter drastischen Bedingungen – Bombenrohr/180–190° – zu einem vollständigen Ersatz beider Chloratome (**8**). Auch nach längerer Behandlung von **5** mit Methylamin, Äthylamin, Benzylamin, Anilin oder Ammoniak in siedendem Äthanol erhält man das Dichlorpyrano-pyridazin unverändert zurück.

<sup>7)</sup> J. Lehmann, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber., in Vorbereitung.

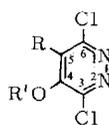
<sup>8)</sup> F. Arndt, Angew. Chem. **61**, 397 (1949); K. Eichenberger, R. Rometsch und J. Druey, Helv. Chim. Acta **37**, 1298) 1954).

Bei dem Versuch, die Dihydrazinoverbindung **10** zu synthetisieren, die auf ihre – bei analogen Verbindungen vorhandenen<sup>9)</sup> – blutdrucksenkenden Eigenschaften hin geprüft werden sollte, wird lediglich die Substitution eines Chloratoms erzielt (**11**). Auch die Behandlung der in ähnlichen Reaktionen wesentlich reaktiveren<sup>10)</sup> Dimercaptoverbindung **9** mit Hydrazinhydrat bzw. wasserfreiem Hydrazin führt nicht zum Erfolg. Eine reduktive Entfernung beider Chloratome unter Bildung von **12** mit katalytisch angeregtem Wasserstoff ist möglich.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>7</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
<b>8</b>	Piperidino	Piperidino
<b>9</b>	SH	SH
<b>10</b>	NHNH <sub>2</sub>	NHNH <sub>2</sub>
<b>11</b>	NHNH <sub>2</sub>	Cl
<b>12</b>	H	H



7-12



13

Die Hydrazinolyse von **5** zu **11** wird von uns mit einer Substitution in 5-Stellung formuliert, da nach *Desimoni* und *Finzi*<sup>11)</sup> über Sauerstoff gebundene Substituenten an chlorierten Heteroaromaten – auch wenn sie cyclischer Natur sind – durch ihren +M-Effekt die nucleophile Substitution in der „meta“-Stellung im Vergleich zur „ortho“-Position begünstigen. Diese Überlegungen wurden experimentell durch Röntgenstrukturanalyse<sup>11)</sup> sowie durch HMO-Berechnungen<sup>12)</sup> an ähnlichen Verbindungen bestätigt und müßten auch im vorliegenden Fall gültig sein. Eine eindeutige chemische und spektroskopische Sicherung der Struktur **11** ist zur Zeit noch in Arbeit.

Die im Vergleich zu anderen halogenierten Stickstoffheterocyclen ungewöhnliche Reaktionsträgheit von **5** wurde in etwas geringerem Maße bereits am 1,4-Dichlorphthalazin<sup>13)</sup>, 1,4-Dichlorpyridazin<sup>10)</sup> und an verschiedenen heteroaromatisch kondensierten 1,4-Dichlorpyridazinen<sup>14)</sup> beobachtet. Sie kann am Beispiel der Verbindung **5** folgendermaßen erklärt werden:

a) Durch ihren +M-Effekt erhöhen die beiden Chloratome gegenseitig die Elektronendichte an den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind.

b) Im Gegensatz zu den bisher dargestellten 1,4-Dichlorpyridazinen ist der in **5** ankondensierte Ring kein elektronenziehender Aromat oder Heteroaromat, so daß man **5**, wie in Formelbild **13** angedeutet ist, formal als ein 4-Alkoxy-5-alkyl-3,6-dichlorpyridazin betrachten kann. Diese zusätzlichen Substituenten erhöhen durch ihren +M-Effekt ebenfalls die Elektronendichte an den jeweiligen „ortho“-Stellungen 3 und 6. Da überdies Alkoxygruppen bekanntlich einen wesentlich stärkeren +M-Effekt zeigen als Alkylsubstituenten, ist im Falle einer Monosubstitution die 6-Stellung in **13**, die der 5-Stellung in **11** entspricht, bevorzugt.

<sup>9)</sup> F. Gross, J. Druey und R. Meier, *Experientia* **6**, 11 (1950).

<sup>10)</sup> J. Druey, K. Meier und K. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* **37**, 121 (1954).

<sup>11)</sup> G. Desimoni und P. V. Finzi, *Tetrahedron* **23**, 681 (1967).

<sup>12)</sup> S. Yoshina, I. Maeta und K. Hirano, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **17**, 2158 (1969).

<sup>13)</sup> J. Druey und B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta* **34**, 195 (1951).

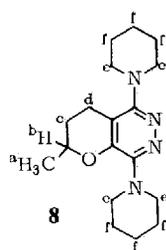
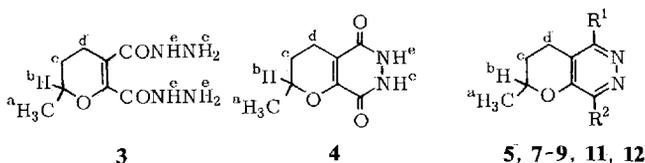
<sup>14)</sup> M. Robba und Y. Le Guen, *Tetrahedron* **27**, 2949 (1971); M. Robba und Y. Le Guen, *Bull. Soc. Chim. France* **1971**, 3537; M. Malm und R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **1**, 182 (1964).

c) Ist eine Monosubstitution erfolgt, so beeinflusst dieser neu hinzugetretene Substituent — meist eine substituierte Amino- oder Alkoxygruppe — durch seinen +M-Effekt wiederum die *para*-Stellung und erschwert so eine Zweitsubstitution.

### Spektroskopischer Teil

In den IR-Spektren der Verbindungen **3** und **4** — bis auf **5** und **12** (CHCl<sub>3</sub>) wurden alle Substanzen in KBr aufgenommen — erscheinen die Lactamcarbonyl-Banden bei 1640 bzw. 1650 cm<sup>-1</sup> und die Banden der C=C-Doppelbindung bei 1625 bzw. 1605 cm<sup>-1</sup>. Bei **5**–**9**, **11** und **12** bestimmen lediglich die Ringschwingungsbanden des Pyridazinengerüsts bei 1510–1580 cm<sup>-1</sup> das Bild des Spektrums in diesem Bereich. Für Verbindung **6** erhält man nur eine sehr intensive Bande bei 1730 cm<sup>-1</sup>. Eine Aufspaltung in eine bei höherer und eine bei niedriger Frequenz liegende Bande, wie sie bei Diacylaminen gewöhnlich erfolgt, wird hier nicht beobachtet. *Robba* und *Le Guen*<sup>15)</sup> führen die Verschiebung dieser Bande zu relativ hohen Wellenzahlen bei analogen Verbindungen auf Ringspannungseffekte zurück, wir meinen eher, daß dies lediglich durch die Tetraacylhydrazingruppierung in **6** bedingt ist.

NMR-Daten der dargestellten Verbindungen **3**–**5** und **7**–**12**<sup>a)</sup> (TMS τ = 10)



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>5</b>	Cl	Cl
<b>7</b>	OCH <sub>3</sub> <sup>e</sup>	OCH <sub>3</sub> <sup>f</sup>
<b>9</b>	SH <sup>e</sup>	SH <sup>e</sup>
<b>11</b>	NH <sup>e</sup> NH <sub>2</sub> <sup>e</sup>	Cl
<b>12</b>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>

Lösungs- mittel	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	
<b>3</b>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	8.70 d	5.94 m	8.0–8.3 m	7.70 m	3.35	—
<b>4</b>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	8.65 d	5.80 m	7.9–8.4 m	7.59 m	1.7–0.0	—
<b>5</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.48 d	5.63 m	7.7–8.3 m	7.22 m	—	—
<b>7</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.53 d	5.77 m	7.7–8.4 m	7.45 m	6.02	5.97
<b>8</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.53 d	5.75 m	7.3–8.2 m	b)	6.6–7.1 m	8.2–8.6 m
<b>9</b>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	8.73 d	5.78 m	7.8–8.2 m	7.40 m	2.95	—
<b>11</b>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	8.63 d	5.74 m	7.9–8.4 m	7.60 m	2.5	—
<b>12</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.65 d	5.75 m	7.8–8.4 m	7.26 m	1.38	1.38

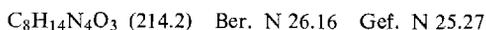
a) Von **6** konnte wegen der Schwerlöslichkeit kein NMR-Spektrum aufgenommen werden.

b) Nicht zuzuordnen.

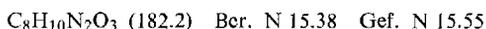
## Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in Chloroform und KBr mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 bzw. 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren [CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, τ = 10 für TMS] mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Labor A. Bernhardt, Elbach über Engelskirchen.

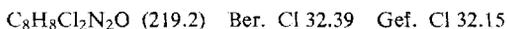
*6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-2,3-dicarbonsäure-dihydrazid (3)*: Zu 14 g siedendem Hydrazinhydrat (85proz.) läßt man in 30 min 4,28 g (20 mmol) **2a** tropfen. Es wird 16 h zum Sieden erhitzt, anschließend zur Trockne eingedampft und der harzige Rückstand mit 40 ml Äthanol aufgeköcht. Das farblose feinkristalline Produkt wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet: 3,8 g (89%), Schmp. 180–182° (Zers.). Die Verbindung ist zersetzlich und spaltet beim Trocknen bereits etwas Hydrazin ab. Dadurch entsteht bei der Analyse der etwas zu niedrige Stickstoffwert.



*2-Methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin-5,8-dion (4)*: 2,0 g (9 mmol) **3** werden im Metallbad auf 230–240° erhitzt. Nach einigen min wird Wasserstrahlvak. angelegt und die Temp. noch etwa 15 min bis zur vollständigen Hydrazinabspaltung konstant gehalten. Das erkaltete Produkt wird in der Reibschale gepulvert und schmilzt bei 237–240°. Aus Äthanol 1,6 g (92%) farblose Prismen vom Schmp. 241–242°.



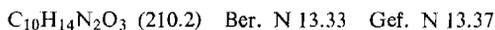
*5,8-Dichlor-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin (5)*: 2,0 g (11 mmol) **4** werden mit 2 ml Pyridin und 20 ml Phosphoroxchlorid 1 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird in 80 g Eiswasser eingerührt, mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit Wasser, 30 ml 1N NaOH und wieder Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingedampft. Es verbleiben 2,0 g (83%) Rohprodukt. Aus Cyclohexan lange farblose Nadeln vom Schmp. 107–108°.



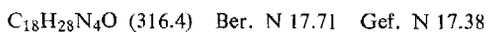
*2-Methyl-3,4,5,7,12,14-hexahydro-2H-pyrano[2',3':4,5]pyridazino[1,2-b]phthalazin-5,7,12,14-tetraon (6)*: Eine Lösung von 0,91 g (5 mmol) **4** und 2 g (10 mmol) Phthaloylchlorid in 25 ml Nitrobenzol wird 2 h auf 160° erwärmt. Beim Erkalten kristallisiert **6** als farbloser Feststoff aus. Die schwerlösliche Substanz wird mit viel Wasser, warmem Äthanol und Äther gewaschen, 0,90 g (58%), Schmp. 288–290°.



*5,8-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin (7)*: 2,19 g (10 mmol) **5** werden in einer Lösung von 1,85 g (800 mmol) Natrium in 40 ml Methanol 5 h zum Sieden erhitzt. Danach wird eingedampft, mit etwas Wasser aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet. Aus Petroläther farblose Nadelchen, 1,15 g (55%), Schmp. 170–171°.



*2-Methyl-5,8-dipiperidino-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin (8)*: 2,19 g (10 mmol) **5** werden mit 15 ml Piperidin im Autoklaven 6 h auf 180–190° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml Wasser versetzt und das Rohprodukt abgesaugt. Aus Petroläther 2,2 g (70%) farblose Plättchen vom Schmp. 130–131°.



*5,8-Dimercapto-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin (9)*

a) Ein Gemisch von 4.28 g (20 mmol) **5**, 10 g Kaliumsulfid und 50 ml 95proz. Äthanol wird im Autoklaven 13 h auf 170° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird eingedampft, der Rückstand in 10proz. Sodalösung gelöst und das Rohprodukt nach Filtrieren mit Salzsäure wieder ausgefällt. Dieser Vorgang wird wiederholt und schließlich aus Wasser/Aceton umkristallisiert. Ausb. 3.1 g (69%) gelbes Pulver vom Schmp. 195–197° (Zers.).

$C_8H_{10}N_2OS_2$  (214.2) Ber. S 29.88 Gef. S 29.68

b) Eine Lösung von 2.19 g (10 mmol) **5** und 2.8 g (35 mmol) Thioharnstoff in 20 ml Äthanol wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und das zurückbleibende Thiuroniumsalz zur Spaltung 10 min mit 30 ml 10proz. Natronlauge behandelt. Danach wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 1.6 g (75%), Schmp. 196–197° (Zers.).

Die auf verschiedene Weise dargestellten Substanzen sind in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften identisch.

*8-Chlor-5-hydrazino-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin (11)*: 2.19 g (10 mmol) **5** werden in eine heiße Lösung von 7 g Hydrazinhydrat (85proz.) in 40 ml Äthanol eingetragen. Es wird 20 h zum Sieden erhitzt, dann zur Trockne eingedampft, mit 40 ml Wasser und 1 ml Triäthylamin versetzt und der Feststoff abgesaugt. Aus Chloroform/Cyclohexan erhält man 0.90 g (42%) farblose Kristalle vom Schmp. 238–239°.

$C_8H_{11}ClN_4O$  (214.7) Ber. N 26.04 Gef. N 26.17

*2-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-d]pyridazin (12)*: Eine Lösung von 4 g (18 mmol) **5** in 200 ml Methanol wird mit 4 g Pd/C (5% Pd) versetzt und bei Raumtemp. unter langsamem Durchleiten von Wasserstoff 48 h gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert, eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit wenig verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl erstarrt nach einiger Zeit und wird bei 85°/15 Torr sublimeriert. Man erhält 0.55 g (20%) farblose Nadelchen vom Schmp. 70–72°.

$C_8H_{10}N_2O$  (150.2) Ber. N 18.65 Gef. N 18.49

[395/72]