

Lactam-acetale als potentielle Enamin-Synthone in Heterocyclensynthesen, 2¹⁾

Das Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-System in der [4 + 2]-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Hans Möhrle* und Heinz Dwuletzki

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 2. Juli 1986

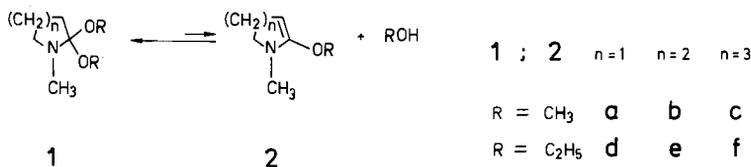
Lactam-acetale **1** können als Quelle für die elektronenreichen cyclischen Keten-N,O-acetale **2** angesehen werden, die in [4 + 2]-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf mit dem Tetrazin **3** bzw. Triazin **5** unter Alkoholeliminierung regiospezifisch zu aminosubstituierten kondensierten Pyridazinen **4** bzw. Pyridinen **6** führen.

Lactam Acetals: Potential Enamine Synthons in Heterocyclic Synthesis, 2¹⁾

The Lactam Acetal/Ketene N,O-Acetal System in [4 + 2]-Diels-Alder Reaction with Inverse Electron Demand

Lactam acetals **1** can be regarded as a source of the electron rich cyclic ketene N,O-acetals **2**. Their regiospecific [4 + 2]-Diels-Alder reaction with inverse electron demand with the tetrazine **3** or triazine **5** under subsequent elimination of alcohol yields amino-substituted condensed pyridazines **4** or pyridines **6**, respectively.

Die von uns beobachtete hohe Reaktivität cyclischer Säureamid-acetale gegenüber 1,3-Dipolen¹⁾ bestätigt die Formulierung eines Gleichgewichtes zwischen Lactam-acetal- (**1**) und Keten-N,O-acetal-Struktur (**2**), das unterhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze liegend zugunsten von **1** verschoben ist.



Die Formulierung eines derartigen Gleichgewichtes ist nicht ohne Beispiel, wie die Arbeiten von *Seitz*²⁾ im Fall geeigneter Imidoester belegen.

Als Keten-N,O-acetal-Derivate sollten [4 + 2]-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf elektronisch begünstigt sein, wie der Vergleich der Grenzorbitalenergien von **2** mit elektronenarmen Heterodienen zeigt (vgl. Abb. 1).

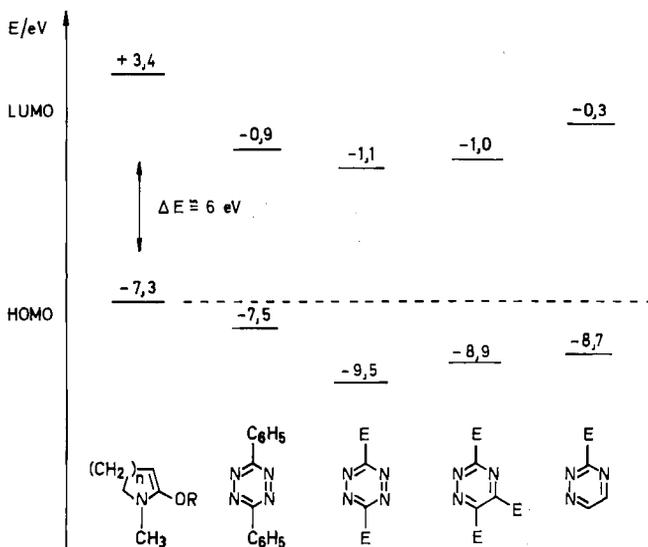
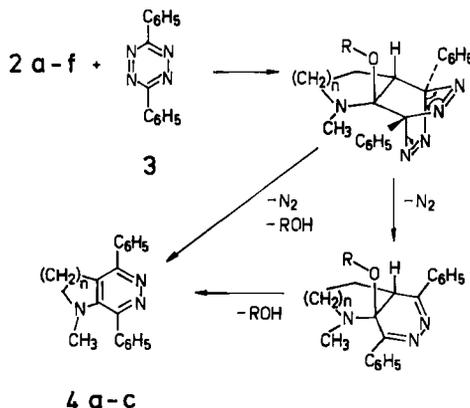


Abb. 1. Grenzorbitalschema der cyclischen Keten-N,O-acetale (**2**) und elektronenarmer Heterodiene. Orbitalenergien aus Lit.³⁾

Die Umsetzungen mit dem symmetrischen mittelaktiven 1,4-Diphenyltetrazin **3** vollziehen sich unabhängig vom Lösungsmittel gleich: In heftiger, exothermer Reaktion erfolgt spontane, nahezu quantitative N_2 -Freisetzung und Entfärbung der rotviolettten Lösung. In sehr guter Ausbeute werden die kondensierten, 4-aminosubstituierten Pyridazine **4a–c** entsprechend dem Mechanismus aus Schema 1 erhalten.

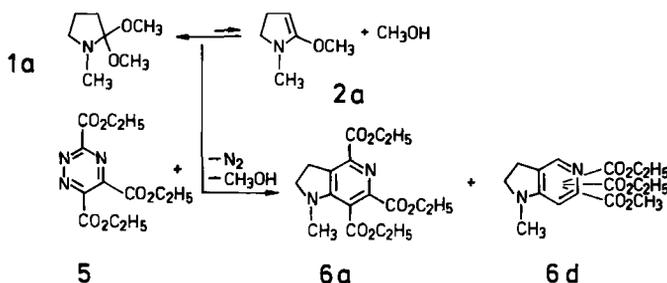
Schemaq. 1



Unter den Reaktionsbedingungen tritt in allen Fällen spontane Alkoholeliminierung unter Aromatisierung ein.

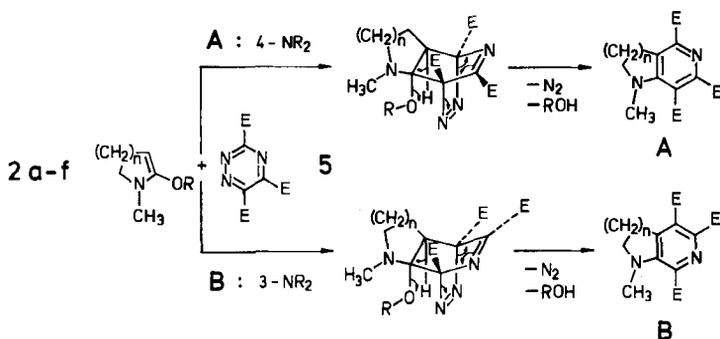
Um die Verwendung des Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-Systems als elektronenreiche Dienophilkomponente für unsymmetrische 4π -Komponenten zu überprüfen, wurde das Triazin **5** mit in die Untersuchung einbezogen.

Alle Umsetzungen verlaufen innerhalb der Nachweisgrenze regiospezifisch und mit hohen Ausbeuten. Nur im Fall des Pyrrolidon-acetals **1a** werden zwei Diels-Alder-Produkte erhalten, die jedoch keine Regioisomeren darstellen, sondern sich als Umesterungsprodukte erweisen, die durch Säulenchromatographie getrennt werden können.



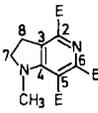
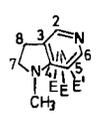
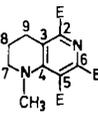
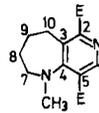
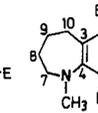
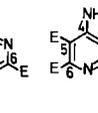
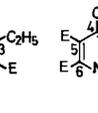
Offensichtlich findet unter den Reaktionsbedingungen die Umesterung statt; ob diese bereits vor der Cycloaddition am Triazinssystem oder erst am Pyridinkörper eintritt, kann nicht geklärt werden. Weiterhin ist es nicht möglich, aus den spektroskopischen Daten der Verbindung **6d** die Stellung der Methylestergruppe zu ermitteln.

Die Struktur der Produkte **6** kann prinzipiell als 3- bzw. 4-aminosubstituiertes Pyridinderivat (Struktur **B** bzw. **A**) formuliert werden.

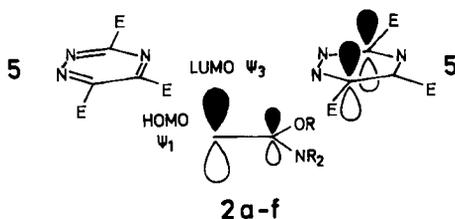


Die Zuweisung der Struktur zu der Reihe der 4-Aminopyridine **A** gelingt mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie, da die C-Atome, die direkt mit Stickstoff verbunden sind, eine stärkere Tieffeldverschiebung im Fall **A** erfahren, während das C-5 im Vergleich zum 3-Aminopyridin **B** deutlich zu hohem Feld verschoben wird (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. ^{13}C -NMR-Daten der kondensierten Pyridine **6a–d** und zum Vergleich die durch Inkrementrechnung abgeschätzten Verschiebungen analoger Pyridinderivate³⁾

							Zuordnung
6a	6d	6b	6c	6c + HClO₄	Vergleich	Vergleich	
167,04 s	166,91 s	167,85 s	167,17 s	166,11 s			
165,37 s	165,34 s	166,39 s	166,50 s	165,94 s			-COO-R
165,03 s		166,09 s	165,44 s	164,96 s			
156,19 s	156,16 s	151,44 s	156,44 s	156,04 s	155,8 s	143,3 s	C-2
147,81 s	147,82 s	148,39 s	149,89 s	149,53 s	154,7 s	138,5 s	C-4 Pyri-
140,96 s	140,46 s	147,03 s	147,28 s	147,46 s	150,6 s	141,5 s	C-6 din-C-
133,85 s	134,26 s	122,54 s	131,71 s	129,22 s	129,7 s	149,1 s	C-3 Atome
110,54 s	110,45 s	114,41 s	123,30 s	120,43 s	116,4 s	131,1 s	C-5
62,13 t	62,19 t	61,99 t	62,00 t	61,84 t			
61,13 t	61,86 t	61,75 t	61,85 t	61,77 t			-COO-CH ₂ -CH ₃
61,72 t		61,58 t		61,66 t			
55,88 t	55,89 t	52,28 t	53,74 t	52,75 t			C-7 : N-CH ₂
	52,52 q						-COO-CH ₃
34,74 q	34,69 q	41,27 q	41,27 q	41,27 q			N-CH ₃
27,50 t	27,39 t	24,63 t	27,61 t	26,88 t			C-8 bis
		21,06 t	24,22 t	23,72 t			C-10
			22,96 t	22,45 t			
14,21 q	14,08 q	14,14 q	14,17 q	13,95 q			
14,08 q	13,94 q	13,83 q	14,11 q	13,86 q			-COO-CH ₂ -CH ₃
13,95 q			13,91 q	13,62 q			

Die erhaltenen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Umsetzungen der acyclischen Keten-N,O-acetale in [4 + 2]-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf, über die bereits *Sauer* berichtet hat⁴⁾. Die Polarisierung der Grenzorbitale der Reaktionspartner (vgl. Abb. 2) läßt keine eindeutige Regiochemie der Umsetzung vorhersagen, da die ähnliche Größe der Koeffizienten am C-Atom 3 bzw. 6 des Triazins 5 die Möglichkeit der Bildung beider Isomeren erlaubt. Der regiospezifische Verlauf der Umsetzung legt die Vermutung nahe, daß auch in diesem Fall⁴⁾ sekundäre Orbitalwechselwirkungen und sterische Beanspruchung des Übergangszustandes der Reaktion Ursache für die einheitliche Produktbildung sein könnten.

Abb. 2. Grenzorbitale der [4 + 2]-Cycloaddition zwischen den Keten-N,O-acetalen **2a–f** und dem 1,2,4-Triazinester **5**

Die inversen Diels-Alder-Reaktionen im Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-System stellen sich dar als außerordentlich leicht verlaufende, mit hohen Ausbeuten verbundene, regiospezifische Synthesemöglichkeit für teilweise hydrierte heterocyclische Strukturen.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, unkorrt. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. — ¹H-NMR-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B (60 MHz) und Varian CFT 20 (80 MHz); int. Standard TMS. — ¹³C-NMR-Spektren: Varian CFT 20 (20 MHz); int. Standard TMS. — Massenspektren: Finnigan 3500; 70 eV.

Die Darstellung der Lactam-acetale erfolgt durch Umsetzung der betreffenden *N*-Methyl-lactame mit Dimethylsulfat und Natriumalkoholat analog *Bredereck*⁵⁾. Bei jeder Umsetzung werden die empfindlichen Lactam-acetale frisch destilliert eingesetzt.

Umsetzungen von 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (3) bzw. 1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäuretriethylester (5) mit den Lactam-acetalen 1b–f: 5.0 g frisch destilliertes Lactam-acetal werden in 50 ml absol. Benzol gelöst und mit 5.0 mmol Heterodien versetzt. Der Verlauf der Umsetzung wird anhand der freigesetzten N₂-Menge gasvolumetrisch verfolgt (0.11 l N₂ = 100% Umsatz). Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, das verbleibende bernsteinfarbene Öl mit Methanol angerieben und der resultierende Feststoff umkristallisiert.

2,3-Dihydro-1-methyl-4,7-diphenyl-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin (4a): Ausb. 97%, Schmp. 140°C (Methanol). — IR (KBr): 1585 (m), 1570–1550 cm⁻¹ (vs, br; Aromat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.92–7.45 (m; 10H, aromat. H), 3.51–3.22 (AA'BB'; 4H, 2-H₂, 3-H₂), 2.54 (s; 3H, NCH₃). — MS (100°C): *m/z* = 287 (75%; M⁺), 286 (100), 258 (31), 144 (81), 103 (38), 77 (24).

C₁₉H₁₇N₃ (287.3) Ber. C 79.41 H 5.96 N 14.62 Gef. C 79.17 H 5.90 N 14.41

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-5,8-diphenylpyrido[2,3-d]pyridazin (4b): Ausb. 98%, Schmp. 137°C (Methanol). — IR (KBr): 1530 cm⁻¹ (vs, br; Aromat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.81–7.32 (m; 10H, aromat. H), 3.26 („t“; 2H, 2-H₂), 2.71 („t“; 2H, 4-H₂), 2.54 (s; 3H, NCH₃), 1.92 („quint“; 2H, 3-H₂). — MS (130°C): *m/z* = 302 (23%; M⁺ + 1), 301 (91; M⁺), 300 (100), 286 (16), 273 (16).

C₂₀H₁₉N₃ (301.4) Ber. C 79.70 H 6.35 N 13.94 Gef. C 79.59 H 6.40 N 14.03

2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-6,9-diphenyl-1H-pyridazino[4,5-b]azepin (4c): Ausb. 90%, Schmp. 147°C (Methanol). — IR (KBr): 1520 cm⁻¹ (vs, br; Aromat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.75–7.37 (m; 10H, aromat. H), 3.36 („t“; 2H, 2-H₂), 2.77 („t“; 2H, 5-H₂), 2.40 (s; 3H, NCH₃), 2.03–1.73 (m; 4H, 3-H₂, 4-H₂). — MS (120°C): *m/z* = 315 (100%; M⁺), 314 (56), 300 (34), 286 (35), 115 (27), 103 (18).

C₂₁H₂₁N₃ (315.4) Ber. C 79.97 H 6.71 N 13.32 Gef. C 80.13 H 6.70 N 13.48

2,3-Dihydro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4,6,7-tricarbonsäuretriethylester (6a): Ausb. 89% (bezogen auf den Ansatz unter Verwendung von **1d**), Schmp. 75°C (Methanol). — IR (KBr): 1725 cm⁻¹ (vs, br; CO-Ester). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.54–4.23 (3 q;

6H, 3 CO₂CH₂CH₃), 3.93–3.28 (AA'BB'; 4H, 2-H₂, 3-H₂), 2.92 (s; 3H, NCH₃), 1.51–1.27 (3 t; 9H, 3 CO₂CH₂CH₃), – MS (120°C): *m/z* = 350 (10%; M⁺), 278 (33), 277 (32), 263 (40), 206 (65), 204 (63), 192 (83), 132 (95), 131 (100).

C₁₇H₂₂N₂O₆ (350.4) Ber. C 58.28 H 6.33 N 8.00 Gef. C 58.38 H 6.03 N 7.99

1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-1,6-naphthyridin-5,7,8-tricarbonsäure-triethylester (6b): Ausb. 83%, Schmp. 43°C (Diisopropylether). – IR (KBr): 1750–1720 cm⁻¹ (vs, br; CO-Ester). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.44–4.09 (3 q; 6H, 3 CO₂CH₂CH₃), 3.36 („t“; 2H, 2-H₂), 2.84 (s; 3H, NCH₃), 2.72 („t“; 2H, 4-H₂), 1.93–1.75 (m; 2H, 3-H₂), 1.38–1.17 (3 t; 9H, 3 CO₂CH₂CH₃). – MS (110°C): *m/z* = 364 (12%; M⁺), 291 (30), 220 (32), 218 (68), 145 (100), 118 (62).

C₁₈H₂₄N₂O₆ (364.4) Ber. C 59.33 H 6.64 N 7.69 Gef. C 59.16 H 6.55 N 7.61

2,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-1H-pyrido[4,3-b]azepin-6,8,9-tricarbonsäure-triethylester (6c): Ausb. 89%, Sdp. 200°C/0.01 Torr (Kugelrohr). – IR (KBr): 1750–1710 cm⁻¹ (vs, br; CO-Ester). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.54–4.22 (3 q; 6H, 3 CO₂CH₂CH₃), 3.34–3.18 (m; 2H, 2-H₂), 2.96–2.80 (m; 2H, 5-H₂), 2.89 (s; 3H, NCH₃), 1.86–1.67 (m; 4H, 3-H₂, 4-H₂), 1.48–1.25 (3 t; 9H, 3 CO₂CH₂CH₃). – MS (100°C): *m/z* = 378 (23%; M⁺), 305 (39), 231 (71), 159 (84), 151 (100).

C₁₉H₂₆N₂O₆ (378.4) Ber. C 60.30 H 6.93 N 7.40 Gef. C 60.15 H 6.67 N 7.37

Umsetzung von *2,2-Dimethoxy-1-methylpyrrolidin (1a)* mit *1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäure-triethylester (5)*: Die Umsetzung erfolgt wie für **6a–c** beschrieben. Mittels DC (Kieselgel 60, Toluol/CHCl₃/Ethanol = 45:45:10) kann die ca. 1:1-Mischung aus **6a/6d** getrennt werden. SC-Trennung der Gesamtrohausbeute **6a/6d** (1.69 g) unter Verwendung des oben beschriebenen Systems (600 g Kieselgel) erbringt: Fraktion 1 (**6a**): 0.77 g und Fraktion 2 (**6d**): 0.55 g.

2,3-Dihydro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4,6,7-tricarbonsäure-diethylester-methylester (6d): Die genaue Angabe der Position der Methylester-Gruppe ist auf Grund der spektroskopischen Daten nicht möglich. Farblose Nadeln vom Schmp. 87°C (aus Diisopropylether). – IR (KBr): 1720 cm⁻¹ (CO-Ester). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.55–4.18 (2 q; 4H, 2 CO₂CH₂CH₃), 3.93 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.93–3.30 (AA'BB'; 4H, 2-H₂, 3-H₂), 2.93 (s; 3H, NCH₃), 1.52–1.26 (2 t; 6H, 2 CO₂CH₂CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): vgl. Tab. 1. – MS (120°C): *m/z* = 336 (11%; M⁺), 263 (35), 204 (28), 198 (51), 192 (100), 132 (64), 131 (64).

C₁₆H₂₀N₂O₆ (336.3) Ber. C 57.14 H 5.99 N 8.33 Gef. C 56.85 H 5.89 N 8.31

Überführung von **6c** in *6,8,9-Tris(ethoxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-pyrido[4,3-b]azepinium-perchlorat (6c · HClO₄)*: 100 mg der zäh-viskosen, orangefarbenen Base **6c** werden in Ethanol gelöst, mit HClO₄ (70proz.) bis zur sauren Reaktion versetzt und in der Kälte belassen. Ausb. 120 mg (95%) farblose Quader vom Schmp. 93°C (aus Ethanol). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.14 (s; 1H, NH, austauschbar), 4.47–4.14 (m; 6H, 3 CO₂CH₂CH₃), 3.38–3.23 (m; 2H, 2-H₂), 2.88–2.68 (m; 2H, 5-H₂), 2.80 (s; 3H, NCH₃), 1.80–1.71 (m; 4H, 3-H₂), 1.41–1.18 (m; 9H, 3 CO₂CH₂CH₃). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): vgl. Tab. 1. – MS (120°C): *m/z* = 379 (45%; M⁺), 378 (15; M⁺ – H), Restspektrum abbaugleich mit **6c**.

C₁₉H₂₆N₂O₆ · HClO₄ (478.9) Ber. C 47.65 H 5.68 N 5.85
Gef. C 47.62 H 5.53 N 5.87

CAS-Registry-Nummern

1a: 39650-82-3 / **1b:** 75256-21-2 / **1c:** 39650-81-2 / **1d:** 826-41-5 / **1e:** 37128-99-7 / **1f:** 33324-50-4 / **3:** 6830-78-0 / **4a:** 104739-25-5 / **4b:** 104739-26-6 / **4c:** 104739-27-7 / **5:** 74476-38-3 / **6a:** 104739-28-8 / **6b:** 104739-29-9 / **6c:** 104739-30-2 / **6d:** 104739-33-5 / **6c · HClO₄:** 104739-31-3

-
- ¹⁾ 1. Mitteil.: *H. Möhrle und H. Dwuletzki*, Chem. Ber. **119**, 3591 (1986), vorstehend.
²⁾ *G. Seitz und W. Overheu*, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 963 (1977).
³⁾ Dissertation *H. Dwuletzki*, Univ. Düsseldorf 1985.
^{4a)} *B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel und J. Sauer*, Tetrahedron Lett. **1975**, 2897. —
^{4b)} *K. Müller und J. Sauer*, Tetrahedron Lett. **25**, 2541 (1984).
⁵⁾ *H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin*, Chem. Ber. **97**, 3076, 3081 (1964).

[136/86]