

Synthese von 5a,9a-Methano-[10]annuleno[1,2-d]pyridazin-1,4-dicarbonsäure-dimethylester

Richard Neidlein* und Lema Tadesse

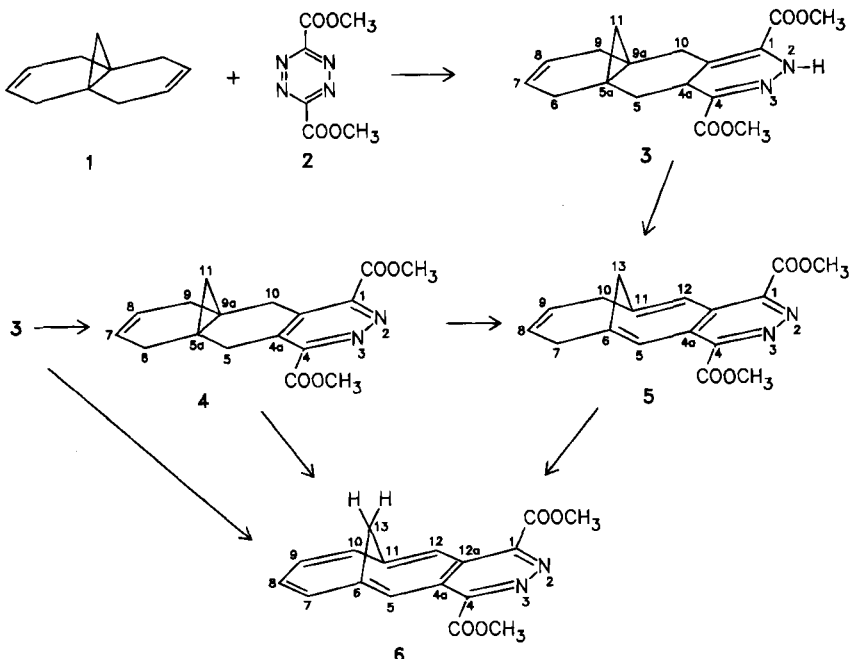
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 21. Juli 1986

Synthesis of Dimethyl 5a,9a-Methano-[10]annuleno[1,2-d]pyridazine-1,4-dicarboxylate

Diels-Alder reaction with inversed electron demand of tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undeca-3,8-diene (1) with 3,6-bis(methoxycarbonyl)-1,2,4,5-tetrazine (2) yields the compound 3. Oxidation of 3 yields 4, 5, and the heteroaromatic 14 π title system 6.

Vor kurzem berichteten wir über die Kupplung von 3-Diazo-3H-pyrazolen mit 2-Alkoxy-1,6-methano[10]annulenen und deren oxidative Cyclisierung zu Pyrazolotriazinen¹⁾. In diesem Zusammenhang interessierten uns auch Synthesen sowie die chemischen und physikalischen Eigenschaften von linear anellierten methano-überbrückten 14 π -Diaz-Systemen, die im Gegensatz zu Benzo[g]phthalazin²⁾ bisher unbekannt sind. Durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf³⁻⁵⁾ von 3,6-Bis(methoxycarbonyl)-1,2,4,5-tetrazin



(2)^{6,7}) und Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undeca-3,8-dien (1)⁸) erhielten wir die Verbindung 3, die durch Dehydrierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ) in das methano-überbrückte 14 π -Diazasystem 6 übergeführt werden konnte.

Führt man die Oxidation von 3 mit Tetrachlor-*p*-benzochinon in CCl₄ durch, so erhält man 4 in guter Ausbeute. Die Oxidation von 3 mit 2 mol DDQ in Dioxan führt dagegen zu 5. Sowohl 4 als auch 5 ergeben bei Behandlung mit DDQ in Dioxan das aromatische 14 π -Elektronensystem 6.

Von Interesse war der Vergleich von 6 mit dem von Vogel und Schäfer 1974⁹) synthetisierten 3,4-Benzo-1,6-methano[10]annulen, das ebenso wie 6 ein 14 π -Elektronensystem aufweist. Im Gegensatz zum carbocyclischen 3,4-Benzo-1,6-methano[10]annulen besitzt 6 stark elektroneziehende Gruppen, die einen Einfluß auf die Delokalisierung der π -Elektronen des Annulenteils ausüben können. Im ¹H-NMR-Spektrum von 6 findet man sechs Gruppen von Protonen, die im Habitus denen des 3,4-Benzo-1,6-methano[10]annulens entsprechen. Die sechs vinyllischen Protonen in 6 treten in dem für aromatische Protonen charakteristischen Bereich auf. Die beiden Brückenprotonen hingegen erscheinen als Dubletts von Triplets bei $\delta = -0.56$ und 1.15 mit einer Kopplungskonstanten ²J = 9.7 Hz. Die beiden Brückenprotonen sind dem Einfluß des Ringstroms des 1,6-Methano[10]annulen-Teilsystems ausgesetzt, wobei das *syn*-ständige Proton stärker abgeschirmt wird als das *anti*-ständige. Die Zuordnung der *anti*- bzw. *syn*-ständigen Brückenprotonen erfolgte durch Doppelresonanzexperimente sowie direkten Vergleich mit 3, 4 und 5. Somit belegen alle spektroskopischen Daten die vorgeschlagenen Strukturen.

Wir danken der BASF Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Professor Dr. D. Hellwinkel, Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, für die systematische Nomenklatur, Frau G. Jost und Herrn G. Beutel für die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie für die Elementaranalysen, den Herren H. Rudy und P. Weyrich für die Anfertigung und Diskussion der UV-, IR- und Massenspektren, der Bayer AG und der Hoechst AG für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nicht korrigiert, Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien. – IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 325. – UV/VIS-Spektren: DMR 4 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen. – ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WM 250 (250 MHz für ¹H und 62.89 MHz für ¹³C). – Massenspektren: MAT 311 A der Fa. Varian, Bremen. – Elementaranalysen: Automatischer C,H,N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau. – Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und gereinigt.

2,4a,5,6,9,10-Hexahydro-5a,9a-methanobenzo[g]phthalazin-1,4-dicarbonsäure-dimethylester (3): Zu einer Lösung von 5.0 g (34.2 mmol) Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undeca-3,8-dien (1)⁸) in 70 ml absol. CH₂Cl₂ werden bei Raumtemp. unter kräftigem Rühren und unter Stickstoff auf einmal 3.0 g (15.2 mmol) 3,6-Bis(methoxycarbonyl)-1,2,4,5-tetrazin (2)^{6,7}) in 140 ml CH₂Cl₂ gegeben. Nach 20 min ist die rote Farbe verschwunden, und die gelbe Lösung wird weitere 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der gelbe, ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Silicagel, Säule 50 cm \times 3.5 cm, Laufmittel Essigester/CH₂Cl₂ 1:8 v/v). Nach Entfernen des Lösungsmittels und Zugabe von wenig Methanol erhält man intensiv gelbe, harte Kristalle. Ausb. 4.37 g (92%), Schmp. 100°C. – IR (KBr): 3360 (NH), 3040, 3000, 2960, 2900, 2840, 1715, 1700 (CO₂CH₃) cm⁻¹. – UV/VIS (CH₂Cl₂): λ_{\max} (log ϵ) = 270 (3.87), 360 nm (3.5). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.57$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 11-H), 0.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 11-H), 1.85 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H, 4a-H), 2.05–2.06 (m, 5H), 2.55 (d, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.83 (s, CH₃), 3.86 (s, 3H, CH₃), 5.49 (br. s, 2H, 7-, 8-H), 8.1 (s, NH). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.4$ (t, C-11), 20.3, 21.5 (s, C-5a,9a), 31.9 (d, C-4a), 31.9, 33.0, 34.6, 35.5 (t, C-5,6,9,10), 52.3 (q, CH₃), 124.2, 124.4 (d, C-7,8), 120.9, 126.2, 130.5 (s, C-1,4,10a), 162.2, 165.5 (C=O). — MS (100 eV, 185°C): m/z (%) = 316 (12, M⁺), 285 (2), 257 (48), 210 (100), 195 (49), 178 (15), 152 (31), 128 (15), 115 (22), 105 (23), 93 (44), 91 (55), 79 (31), 77 (45), 66 (50), 59 (80).

C₁₇H₂₀N₂O₄ (316.3) Ber. C 64.54 H 6.37 N 8.85 Gef. C 64.37 H 6.37 N 8.76

6,11-Methanocyclodeca[*d*]pyridazin-1,4-dicarbonsäure-dimethylester (6): Zu einer Lösung von 3.0 g (9.5 mmol) **3** in 65 ml absol. Dioxan werden unter Einleiten von Argon 8.2 g (36.12 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) gegeben. Man erhitzt 12 h unter Rückfluß, läßt auf Raumtemp. abkühlen, gibt dann 200 ml CH₂Cl₂ zu, filtriert das gebildete DDQH₂ ab und wäscht den Rückstand mit 100 ml CH₂Cl₂ nach. Das Filtrat wird dreimal mit je 100 ml 4proz. Kalilauge und anschließend mit 800 ml H₂O portionsweise gewaschen, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das schwarzrote Öl reinigt man säulenchromatographisch (Silicagel, 50 cm × 3.5 cm, Laufmittel Essigester/CH₂Cl₂ 1:8 v/v). Umkristallisation aus Methanol liefert orange Kristalle, Ausb. 950 mg (32%), Schmp. 99–101°C. — IR (KBr): 3000, 2960, 1720 cm⁻¹. — UV/VIS (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 244 (4.27), 268 (4.36), 288 (4.40), 390 nm (3.55). — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.56$ (t, 1H, 13-H_{syn}), 1.15 (t, 1H, 13-H_{anti}), 4.2 (s, 6H, CH₃), 6.82 (m, 2H, 8,9-H), 7.59 (m, 2H, 7,10-H), 7.78 (br. s, 2H, 5,12-H). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 31.29$ (q, C-13), 53.5 (q, CH₃), 121.76 (d, C-8,9), 126.02 (s, C-6,11), 127.52 (d, C-7,10), 130.7 (s, C-4a,12a), 133.08 (d, C-5,12), 145.05 (s, C-1,4), 166.18 ppm (s, C=O). — MS (100 eV, 125°C): m/z (%) = 310 (42, M⁺), 295 (4), 279 (3), 251 (5), 236 (6), 193 (47), 191 (100), 166 (15), 165 (25), 164 (18), 139 (13), 63 (5), 59 (22).

C₁₇H₁₄N₂O₄ (310.3) Ber. C 65.80 H 4.55 N 9.02 Gef. C 65.53 H 4.69 N 8.72

5,6,9,10-Tetrahydro-5a,9a-methanobenzo[*g*]phthalazin-1,4-dicarbonsäure-dimethylester (4): In einem 100-ml-Dreihalskolben wurde eine Lösung von 3.53 g (11.13 mmol) **3** und 3.52 g (14.3 mmol) Tetrachlor-*p*-benzochinon in 80 ml CCl₄ 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten der Lösung wurde filtriert und das gebildete Dihydrochinon mit 100 ml CCl₄ gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. sowie Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man farblose Kristalle. Ausb. 2.53 g (72%), Schmp. 165–167°C. — IR (KBr): 3040, 3020, 2960, 2900, 2860, 1740 cm⁻¹. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.18$ (d, 1H, $J = 5$ Hz, 11-H), 0.63 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, 11-H), 2.23–2.60 (m, 4H), 3.0 (d, 2H, $J = 18.2$ Hz), 3.4 (d, 2H, $J = 17.3$ Hz), 4.05 (s, 6H, CH₃), 5.6 (m, 2H, 7,8-H). — ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.1$ (t, C-11), 19.5 (s, C-5a,9a), 30.6, 31.9 (t, C-5,6,9,10), 53.2 (q, CH₃), 124.1 (d, C-7,8), 137.2 (s, C-4a,10a), 152.8 (s, C-1,4), 165.2 ppm (s, C=O). — MS (100 eV, 100°C): m/z (%) = 314 (59, M⁺), 229 (34), 283 (17), 255 (26), 254 (40), 226 (19), 195 (100), 167 (19), 141 (14), 128 (9), 115 (11), 91 (20), 77 (12), 59 (40).

C₁₇H₁₈N₂O₄ (314.4) Ber. C 64.96 H 5.77 N 8.91 Gef. C 64.97 H 6.02 N 9.16

7,10-Dihydro-6,11-methanocyclodeca[*d*]pyridazin-1,4-dicarbonsäure-dimethylester (5): Eine Lösung von 900 mg (2.84 mmol) **3** und 1.4 g (6.17 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ) in 30 ml absol. Dioxan wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen, gibt 200 ml CH₂Cl₂ zu und filtriert das gebildete DDQH₂ ab. Die organische Lösung wird mit 50 ml 4proz. Kalilauge, anschließend viermal mit je 100 ml H₂O gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und säulenchromatographischer Reinigung (Silicagel, 50 cm × 3.5 cm, Laufmittel Essigester/*n*-Hexan 6:4 v/v)

erhielt man **5** als gelbe, säulenförmige Kristalle. Ausb. 550 mg (62%), Schmp. 165 °C. – UV/VIS (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 268 (4.32), 390 nm (3.07). – IR (KBr): 3020, 2960, 2920, 1740 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.85 (d, 1H, 13-H), 2.98 (d, 1H, 13-H), 3.16 (d, 2H, 7,10-H), 3.43 (d, 2H, 10-H), 4.09 (s, 6H, CH_3), 5.64 (s, 2H, 8,9-H), 6.75 (s, 2H, 5,12-H). – MS (100 eV, 110 °C): m/z (%) = 312 (40, M^+), 297 (9), 281 (7), 253 (12), 193 (100), 191 (66), 166 (32), 165 (27), 164 (18), 59 (34).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (312.3) Ber. C 65.38 H 5.16 N 8.97 Gef. C 65.50 H 5.05 N 8.96

CAS-Registry-Nummern

1: 27714-83-6 / 2: 2166-14-5 / 3: 104438-63-3 / 4: 104438-64-4 / 5: 104438-65-5 / 6: 104438-66-6

- ¹⁾ R. Neidlein, U. Jäschke, A. Gieren, G. Weber und T. Hübner, *Angew. Chem.* **97**, 356 (1985); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **24**, 346 (1985).
- ²⁾ H. D. K. Drew und R. F. Garwood, *J. Chem. Soc.* **1936**, 836.
- ³⁾ W. E. Bachmann und N. C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3062 (1949).
- ⁴⁾ J. Sauer, *Angew. Chem.* **79**, 76 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 16 (1967).
- ⁵⁾ J. Sauer und R. Sustmann, *Angew. Chem.* **92**, 773 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 779 (1980).
- ⁶⁾ T. Curtius und J. Lang, *J. Prakt. Chem.* **38**, 531 (1888).
- ⁷⁾ J. Sauer, A. Mielert, D. Lang und D. Peter, *Chem. Ber.* **98**, 1435 (1965); G. H. Spencer, J. C. Cross und K. B. Wiberg, *J. Chem. Phys.* **35**, 1939 (1961).
- ⁸⁾ E. Vogel, W. Klug und A. Breuer, *Org. Syntheses Vol.* **54**, 11 (1974).
- ⁹⁾ R. Schäfer, Dissertation, Univ. Köln 1971.

[157/86]