

HOMOLYTISCHE SUBSTITUTION DES PYRIDAZINSYSTEMS MIT 1-ACYL-2-PYRROLIDINYLRADIKALEN. EIN EINFACHER WEG ZU "AZA-NICOTIN"-VORSTUFEN.

Gottfried Heinisch\*, Alexander Jentzsch und Ingrid Kirchner  
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität  
A-1090 Wien, Währingerstraße 10

(Received in Germany 5 December 1977; received in UK for publication 23 December 1977)

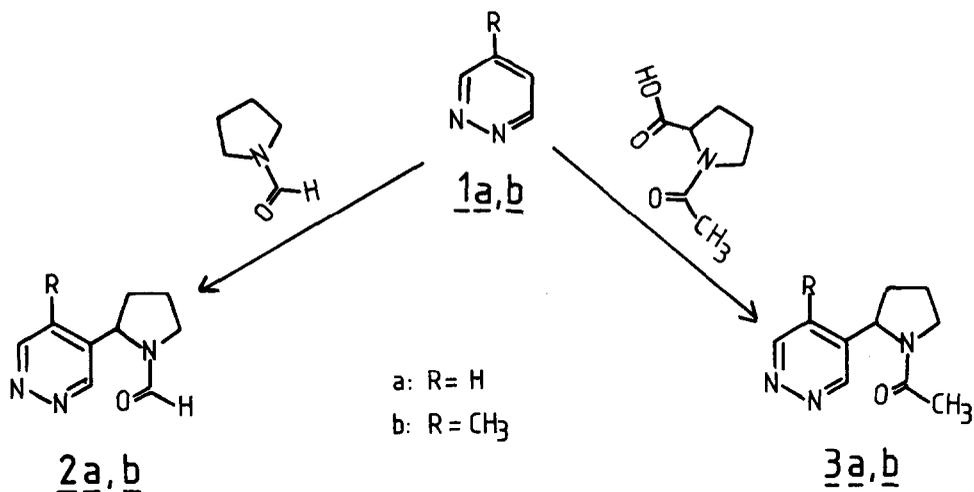
Im Rahmen von Arbeiten mit dem Ziel der Strukturmodifikation im aromatischen Molekülteil des Nicotins - insbesondere in Hinblick auf die Synthese von Aza-Analoga<sup>1</sup> - fanden wir zwei neue Verfahren, die in einfacher Weise die Verknüpfung des C-2 des Pyrrolidinsystems mit Ringkohlenstoffatomen von  $\pi$ -Mangel-Heteroaromaten erlauben. Über diese berichten wir am Beispiel des Pyridazins (1a) und seines 4-Methylderivates (1b).

Beide Methoden basieren auf homolytischen Substitutionsreaktionen mit nucleophilen Radikalen - einem Reaktionsprinzip, das dank einfacher Durchführbarkeit und hoher Positionselektivität zunehmend Bedeutung für die Synthese C-substituierter Heteroaromaten erlangt<sup>2</sup>.

Bei Methode A gelangen 1-Formyl-2-pyrrolidinylnradikale zum Einsatz, die wir - ausgehend von der Beobachtung GARDINIS et al.<sup>3,4</sup>, daß N-Alkyl-formamide mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  zu  $\alpha$ -N-Amidoalkylradikalen reagieren - aus 1-Formylpyrrolidin<sup>5</sup> erhalten.

Einer offenbar bisher zur Erzeugung von  $\alpha$ -N-Amidoalkylradikalen nicht genutzten Möglichkeit bedienen wir uns bei Methode B. Hier bringen wir das Diazin mit 1-Acetyl-2-pyrrolidinylnradikalen zur Reaktion, die wir aus N-Acetylprolin<sup>6</sup> durch oxydative  $\text{Ag}^+$ -Ionen katalysierte Decarboxylierung - einer als Quelle vorallem für Alkyl- und Acylradikale gut untersuchten<sup>2</sup> Reaktion - erhalten.

In Übereinstimmung mit unseren bisherigen Befunden bei homolytischen Substitutionen am Pyridazin<sup>7,8</sup> erfolgt der Angriff der 1-Acyl-2-pyrrolidinylradikale bei 1a und 1b an den Kohlenstoffatomen 4 bzw. 5, wie aus den <sup>1</sup>H-NMR - Spektren der neuen Verbindungen 2a, 2b, 3a und 3b<sup>9</sup> (s. Tab. 2) hervorgeht. Im Einklang mit den zugeordneten Strukturen stehen auch IR- und Massenspektren (vgl. Tab. 1).



Die interessierenden Nicotin-Analoga sind aus Verbindungen des Typs 3 durch Hydrolyse gefolgt von Methylierung am Pyrrolidinstickstoff zugänglich<sup>10</sup>. Aus Verbindungen vom Typ 2 sollten sie hingegen auch reduktiv, in nur einem Reaktionsschritt zu erhalten sein. Da hier die Stufe der - bei einzelnen Diazinen äußerst instabilen<sup>10</sup> - Nor-Verbindungen vermieden wird, sollte dieser Syntheseweg trotz der bisher noch wenig befriedigenden 2a- bzw. 2b-Ausbeuten<sup>11</sup> in solchen Fällen besonders geeignet sein.

Diesbezügliche Untersuchungen sind ebenso wie Versuche zur Übertragung dieses Synthesepinzips auf weitere  $\pi$ -mangelheteroaromatische Systeme zur Zeit im Gange.

**METHODE A** : 10 mMol 1a bzw. 1b gelöst in 8 ml 1-Formylpyrrolidin wurden in Analogie zu Lit.<sup>4</sup> mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  und  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  in Anwesenheit von 10 mMol  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zur Reaktion gebracht. Überschüssiges 1-Formylpyrrolidin wurde durch Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  entfernt;  $\text{CHCl}_3$ -Extraktion nach Neutralisieren mit

TABELLE 1

PROD.	R	AUSB.* (%)	SCHMELZPUNKT (°C) (Lösungsmittel)	IR, $\nu_{C=O}$ (cm <sup>-1</sup> )	MS (M <sup>+</sup> )
<u>2a</u>	H	13,2	hellgelbes Öl**	1672 (CHCl <sub>3</sub> )	177
<u>2b</u>	CH <sub>3</sub>	5,6	95-96 (CHCl <sub>3</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH) farblose Krist.	1670 (KBr)	191
<u>3a</u>	H	57,0	120-121 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /Petrolbenz.) gelbliche Krist.	1638 (KBr)	191
<u>3b</u>	CH <sub>3</sub>	11,4	138-139 (Äthylacetat) gelbliche Krist.	1630 (KBr)	205

\*bezogen auf eingesetztes Diazin. \*\*Siedep.(Kugelrohr): 230°/10<sup>-1</sup> Torr

TABELLE 2

PROD.	<sup>1</sup> H-NMR (60 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS), $\delta$ (ppm)			
	Pyridazin-H	Pyrrolidin-H	HCO* bzw. CH <sub>3</sub> CO*	CH <sub>3</sub>
<u>2a</u>	9,25-9,00(m,2H) 7,42-7,15(m,1H)	5,25-4,90(m,1H) 4,00-3,52(m,2H) 2,80-1,66(m,4H)	HCO: 8,40(s) } (1H) 8,16(s) }	—
<u>2b</u>	8,91(s,1H) 8,79(s,1H)	5,36-4,95(m,1H) 4,04-3,56(m,2H) 2,76-1,50(m,4H)	HCO: 8,35(s) } (1H) 8,10(s) }	2,37(s,3H)
<u>3a</u>	9,26-8,94(m,2H) 7,42-7,17(m,1H)	5,33-4,90(m,1H) 3,97-3,58(m,2H) 2,74-1,71(m,4H)	CH <sub>3</sub> CO: 2,20(s) } (3H) 1,87(s) }	—
<u>3b</u>	8,84(s,1H) 8,70(s,1H)	5,32-4,83(m,1H) 3,94-3,39(m,2H) 2,60-1,44(m,2H)	CH <sub>3</sub> CO: 2,12(s) } (3H) 1,78(s) }	2,35(s,3H)

\*Das Auftreten zweier Resonanzsignale wird auf Atropisomerie zurückgeführt<sup>10</sup>.

2n NaOH lieferte 2a bzw. 2b im Gemisch mit 1a bzw. 1b. Letztere wurden bei 80° (Badtemp.)/10<sup>-1</sup> Torr abdestilliert. Analysenreines 2a bzw. 2b wurde durch DC (PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>; CHCl<sub>3</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : 8 + 2) erhalten.

METHODE B : Zu 10 mMol 1a bzw. 1b , 0,51 g (3 mMol) AgNO<sub>3</sub> und 7,85 g (50 mMol) N-Acetylprolin in 20 ml 2n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tropfte man unter Rühren bei 50 - 60° 6,65 g (30 mMol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> in 15 ml H<sub>2</sub>O (30 Min.). Nach einstündigem Erhitzen (70 - 80°) und Alkalisieren mit 50 proz. wäbr. NaOH wurde erschöpfend mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Präparative DC (analog Methode A) lieferte analysenreines 3a bzw. 3b.

#### Literatur und Anmerkungen :

1. Von den sechs isomeren (1-Methyl-2-pyrrolidinyl) diazinen ("Aza-Nicotine") ist bisher als einziges das 3-Pyridazylderivat bekannt : G. Rosseels, Bull. Soc. Chim. Belges 75, 5 (1966).
2. F. Minisci, Synthesis 1973, 1; F. Minisci und O. Porta, Adv. Heterocycl. Chem. 16, 123 (1974); F. Minisci, Topics Curr. Chem. 62, 1 (1976).
3. G. Gardini, F. Minisci, G. Palla, A. Arnone und R. Galli, Tetrahedron Letters 1971, 59.
4. A. Arnone, M. Cecere, R. Galli, F. Minisci, M. Perchinunno, O. Porta und G. Gardini, Gazz. Chim. Ital. 103, 13 (1973).
5. F. Blicke und Chi-Jung Lu, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3933 (1952).
6. K. Heyns und H. Grützmaier, Liebigs Ann. Chem. 667, 194 (1963).
7. G. Heinisch, A. Jentzsch und M. Pailer, Mh. Chem. 105, 648 (1974).
8. M. Braun, G. Hanel und G. Heinisch, Mh. Chem. (im Druck).
9. Von den Substanzen liegen befriedigende Elementaranalysenwerte vor.
10. Publikation in Vorbereitung.
11. Dies ist nicht in erster Linie auf Bildung unerwünschter Nebenprodukte, sondern auf niedrige Umsetzungsraten zurückzuführen, wie der Umstand zeigt, daß die Hauptmenge des eingesetzten 1-Formylpyrrolidins und die der Diazine unverändert wiedergewonnen werden kann. Die im Vergleich zu 2a bzw. 3a geringeren 2b- bzw. 3b-Ausbeuten (s. Tab. 1) sind als Folge der Verringerung des π-Elektronendefizits an den Ringkohlenstoffatomen durch die Methylgruppen zu erklären.