

## BASEN-INDUZIERTE UMWANDLUNG DES ANELLIERTEN PYRROLO-SYSTEMS IN DAS PYRIDAZIN-SYSTEM <sup>1)</sup>

Richard K R E H E R und G ö t z U S E

Institut für Chemie, Medizinische Hochschule Lübeck

Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lübeck

Federal Republic of Germany <sup>\*)</sup>

Treatment of substituted 1,3-Bis-hydrazino-2-tert-butyl-pyrrolo[3,4-b]-chinoxalines with aqueous sodium hydroxide leads to the formation of 6-membered 1,2-Dihydro-pyridazino[4,5-b]chinoxalines. The base induced solvolysis is followed by ring opening and ring closure.

Reaktionen von 2H-Isoindolen <sup>3,4,5)</sup> und  $\alpha$ -chinoiden Heterarenen <sup>2)</sup> wurden einerseits untersucht, um allgemeine Zusammenhänge zwischen der Topologie des  $\pi$ -Systems und dem chemischen Verhalten gegenüber elektrophilen, nucleophilen und dienophilen Partnern zu erkennen. Die studierten Umwandlungen wurden andererseits präparativ angewandt, um funktionelle Gruppen in Nachbarschaft zum Heteroatom einzuführen.

Nach eigenen Beobachtungen <sup>2)</sup> sind 2-Alkyl-1,3-bis[N,N'-bis(methoxycarbonyl)]-hydrazinopyrrolo[3,4-b]chinoxaline (1) einfach aus den 2-Alkyl-2H-pyrrolo[3,4-b]chinoxalinen mit Azodicarbonsäuredialkylestern durch substituierende Addition erhältlich. Die Hydrazino-Gruppen in 1,3-Stellung wirken offensichtlich der Stabilisierung des konjugierten tricyclischen  $\pi$ -Systems entgegen und stellen eine Angriffsstelle für elektrophile und nucleophile Reagenzien dar.

Das substituierte 1,3-Bis-hydrazino-pyrrolo[3,4-b]chinoxalin (1) ist in 2N NaOH löslich und spaltet unter basischen Bedingungen eine laterale Hydrazino-Gruppe ab; bei Raumtemperatur entsteht überraschend durch Ringerweiterung ein substituiertes 1,2-Dihydro-pyridazino[4,5-b]chinoxalin (2). Bei 60-80 °C gelingt durch basen-induzierte Spaltung über diese Zwischenstufe (2) die Überführung in das substituierte Pyridazino[4,5-b]chinoxalin (3); dabei wird die Alkoxy-carbonyl-Gruppe mit der Hydroxy-Gruppe abgespalten und das konjugierte heterocyclische  $\pi$ -System ausgebildet.

---

<sup>\*)</sup> c/o: Prof. Dr. Richard Kreher, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt, Federal Republic of Germany.

Tabelle 1: Umwandlungen des 2-tert-Butyl-1,3-bis[N,N'-bis(methoxycarbonyl)]-hydrazino-2H-pyrrolo[3,4-b]chinoxalins (1) mit 2N Natriumhydroxid-Lösung in 4-tert-Butylamino-2-methoxycarbonyl-1-hydroxy-1,2-dihydropyridazino[4,5-b]-chinoxalin (2, 72 h/Raumtemp.) und in 1-tert-Butylamino-pyridazino[4,5-b]-chinoxalin (3, 5 h/60 °C, Methanol).

(2), Ausb. 71 %, Schmp. 175-185 °C (Zers.).- Umkristallisieren aus Isopropanol: Ausb. 56 %, Schmp. 180-190 °C (Zers.).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) τ = 1.67-1.88 (m, 2H, Aromaten-H), 2.05-2.25 (m, 2H, Aromaten-H), 2.88 (d, J = 5 Hz; 1H, H<sup>4</sup>), 4.11 (s, verbreitert; 1H, NH, D<sub>2</sub>O-austauschbar), 5.24 (d, J = 5 Hz; 1H, OH, D<sub>2</sub>O-austauschbar), 6.09 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 8.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 246 (4.55), 307 (4.03), 325 (3.91) sh, 420 nm (3.33).

(3), Ausb. 76 %, Schmp. 202-203 °C.- Umkristallisieren aus Isopropanol: Ausb. 69 %, Schmp. 203 °C.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 0.84 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 1.67-2.27 (m; 4H, Aromaten-H), 3.17 (s, verbreitert; 1H, NH, D<sub>2</sub>O-austauschbar), 8.27 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 216 (4.37), 235 (4.45), 250 (4.49), 254 (4.47) sh, 290 (4.09) sh, 295 (4.11), 334 (3.53), 349 (3.54), 444 nm (3.71).

Die Struktur der tricyclischen Zwischenstufe (2) wurde spektroskopisch und chemisch eindeutig gesichert <sup>6,7</sup>). Einerseits gelingt die Oxidation <sup>8</sup>) des heterocyclischen N,O-Halbacetals (2) mit Natriumdichromat/Schwefelsäure in das substituierte 1-Oxo-1,2-dihydro-pyridazino[4,5-b]chinoxalin (4). Andererseits bereitet die Acetalisierung mit Methanol oder Isopropanol unter sauren Bedingungen keine Schwierigkeiten. Zur Absicherung wurde das Umwandlungsprodukt (5, R<sup>2</sup>= Methyl) unabhängig aus dem 1-tert-Butylaminopyridazino[4,5-b]chinoxalin (3) durch zweistufige Umsetzung <sup>9,10</sup>) mit Chlorameisensäuremethylester und Methanol hergestellt.

Bei der mechanistisch interessanten Umwandlung von substituierten Pyrrolo-[3,4-b]chinoxalinen (1) in Pyridazino[4,5-b]chinoxaline (2) dürfte es sich um eine mehrstufige Reaktionsfolge handeln. Im einleitenden Schritt wird vermutlich eine laterale Alkoxy-carbonyl-Gruppe unter dem Einfluß der Hydroxid-Ionen zu einer tautomerie-fähigen Zwischenstufe abgespalten. Ringöffnung und Recyclisierung dürften bei der Bildung des 1-Hydroxy-1,2-dihydropyridazino[4,5-b]chinoxalins (2) eine produkt-bestimmende Rolle spielen.

Die überraschende Umwandlung des anellierten Pyrrolo-Systems in ein Pyridazino-System belegt den Einfluß 1,3-ständiger Donator-Gruppen auf die Stabilität und Reaktivität des konjugierten tricyclischen π-Systems.

Unter ähnlichen Bedingungen entsteht aus dem 2-tert-Butyl-1,3-bis[N,N'-bis(methoxycarbonyl)]hydrazino-2H-isoindol das 1-N-tert-Butylamino-phthalazin (Ausb. 49-56 %; Schmp. 197 °C); in diesem Fall ist die Isolierung des heterocyclischen N,O-Halbacetals nicht möglich. Die Konstitution des Umwandlungsproduktes folgt eindeutig aus den spektroskopischen Daten und wird durch unabhängige Synthese eines Vergleichspräparates mit identischen Eigenschaften bekräftigt.

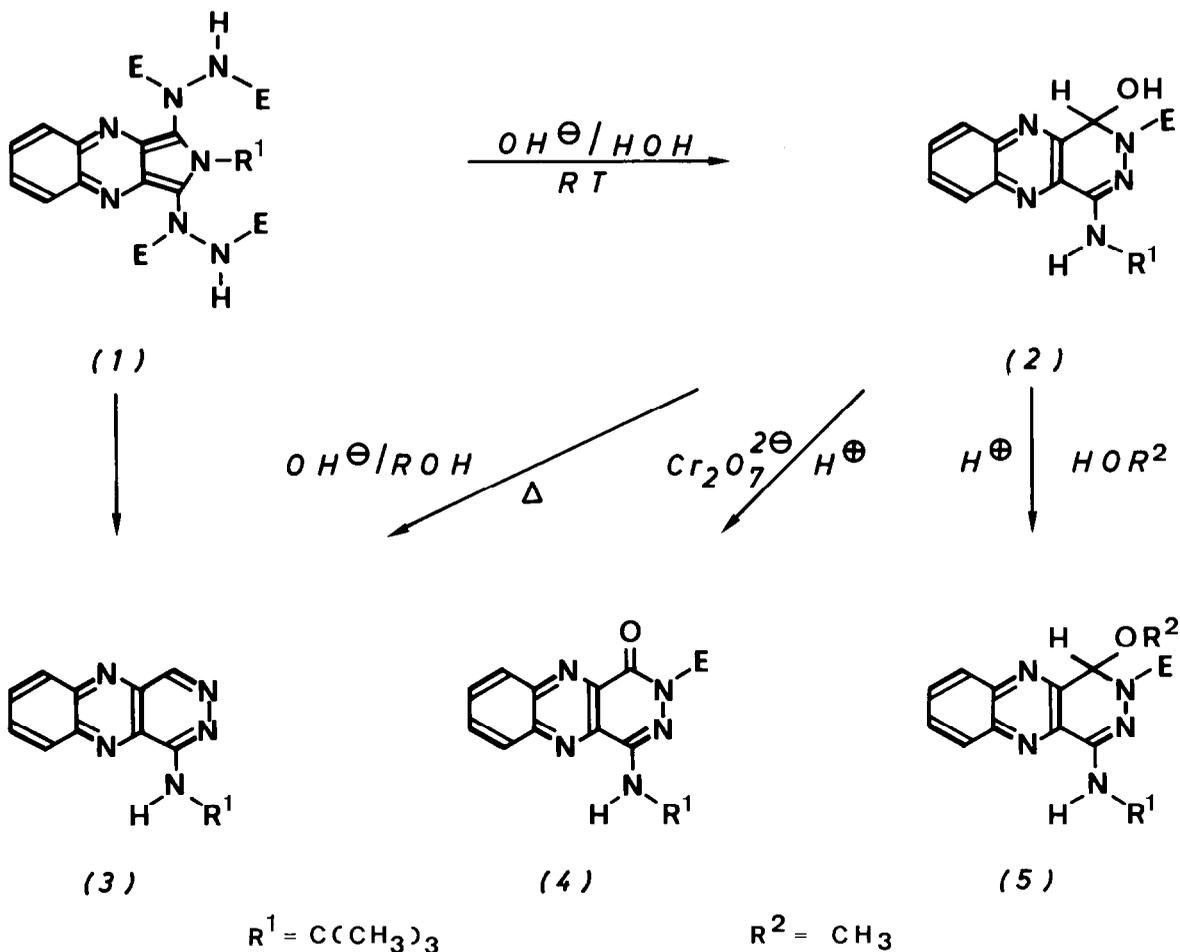


Tabelle 2: Umwandlungen des 4-tert-Butylamino-2-methoxycarbonyl-1-hydroxy-1,2-dihydropyridazino[4,5-b]chinoxalins (2) mit Natriumdichromat/Schwefelsäure in 4-tert-Butylamino-2-methoxycarbonyl-1-oxo-1,2-dihydropyridazino[4,5-b]chinoxalin (4) und mit Alkohol/Salzsäure in 4-tert-Butylamino-2-methoxycarbonyl-1-alkoxy-1,2-dihydropyridazino[4,5-b]chinoxalin (5)

(4) Ausb. 88 %, Schmp. 176 °C. Umkristallisieren aus Isopropanol: Ausb. 81 %, Schmp. 178-179 °C.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 1.52-2.20 (m, 4H, Aromaten-H), 3.93 (s, breit; 1H, NH), 5.93 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 8.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 255 (4.57), 324 (4.07), 444 nm (3.09).

(5, Alkoxy = Methoxy), Ausb. 82 %, Schmp. 175 °C (Methanol).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 1.70-1.95 (m, 2H, Aromaten-H), 2.00-2.32 (m, 2H, Aromaten-H), 3.22 (s, 1H, H<sup>1</sup>), 4.12 (s, verbreitert; 1H, NH, D<sub>2</sub>O-austauschbar), 6.06 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 8.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (log ε) = 246 (4.57), 305 (4.02), 324 (3.90 sh), 417 nm (3.27).

Diese Umwandlung <sup>11)</sup> läßt mechanistische Bezüge zu Reaktionen von 3-Ethoxy-1-aryl-1H-isoindolen mit Hydrazin zu 1-Amino-4-arylphthalazinen erkennen. Nach Eberle und Houlihan <sup>12)</sup> wird dabei im Zuge einer mehrstufigen Reaktionsfolge das Hydrazin integriert und das Heteroatom als Aminogruppe separiert. Durch Wahl der Reaktionsbedingungen ist nach Hennige und Kreher <sup>13)</sup> eine Reaktionslenkung möglich, ähnliche Beobachtungen liegen über das Verhalten der 3-Ethoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborate vor <sup>14)</sup>.

Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

1) Struktur und Reaktivität von isoanellierten heterocyclischen Systemen mit  $4n\pi$ - und  $(4n+2)\pi$ -Elektronen, 8. Mitteilung; 7. Mitteilung <sup>2)</sup>. - 2) R. Kreher und G. Use, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4671.- 3) R. Kreher, D. Schmitt und K.J. Herd, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3471.- 4) R. Kreher und G. Use, *Angew. Chem.* 92, 309 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 320 (1980).- 5) R. Kreher und K.J. Herd, *Heterocycles* 11, 409 (1978).- 6) 1-Hydroxy-2-alkyl-1,2-dihydrophthalazine sind stabile heterocyclische "Pseudobasen".- 6a) J. Druey und H.U. Daeniker, *US. Pat.* 2,945,037 (1960); *Chem. Abstr.* 55, 4546 (1961); 6b) J. Druey und H.U. Daeniker, *Swiss. Pat.* 353 369 (1961); *Chem. Abstr.* 59, 5177 (1963).- 7) Die Chemie "heterocyclischer Pseudobasen" wird in einer Übersicht behandelt von: J.W. Bunting, in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Ed. A.R. Katritzky und A.J. Boulton), Bd. 25, S 1 ff., Academic Press, New York - London et al. 1979.- 8) 1-Hydroxy-2-methyl-1,2-dihydrophthalazin disproportioniert im basischen Medium zu 1,2-Dihydro-2-methylphthalazin und 1-Oxo-2-methyl-1,2-dihydrophthalazin: J.W. Bunting und W.G. Meathrel, *Can. J. Chem.* 50, 917 (1972).- 9) Phthalazine bilden durch N-Acylierung Reissert-Verbindungen, die Nucleophile (u.a. Cyanid-Ion, Nitromethid-Ion) an die heterocyclische Imonium-Gruppierung anlagern.- 9a) F.D. Popp, J.M. Wefer und C.W. Klinowski, *J. Heterocycl. Chem.* 5, 879 (1968); 9b) J.A. Zoltewicz, L.S. Helmick und J.K. O'Halloran, *J. Org. Chem.* 41, 1308 (1976).- 10) Entwicklungen über die Chemie von Reissert-Verbindungen werden in einer Zusammenfassung behandelt von: F.D. Popp, in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Ed. A.R. Katritzky und A.J. Boulton), Bd. 24, S. 187 ff, Academic Press, New York - London et al. 1979.- 11) 5-gliedrige 1,2-Dihydro-2H-isoindole mit Oxo-, Thiono- oder Imino-Gruppen in 1,3-Stellung lagern sich bei der Einwirkung von Hydrazin in 6-gliedrige Phthalazine um; vgl. Übersicht von N.R. Patal, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. A. Weissberger und E.C. Taylor), Bd. 27, *Condensed Pyridazines including Cinnolines and Phthalazines* (Ed. R.N.Castle) S. 561, 564, 568, 604, Wiley, Interscience Publication, New York - London - Sydney - Toronto 1973.- 12a) M. Eberle und W.J. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3167; 12b) H.C. van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, Bd. 1, S. 235 ff, Academic Press, London - New York 1973.- 13) R. Kreher und H. Hennige, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4695; H. Hennige, Diplomarbeit, TH Darmstadt 1967.- 14) H.J. May, R. Kretzschmar, W. Neumann und J. Gries, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 30, 1487 (1980).