

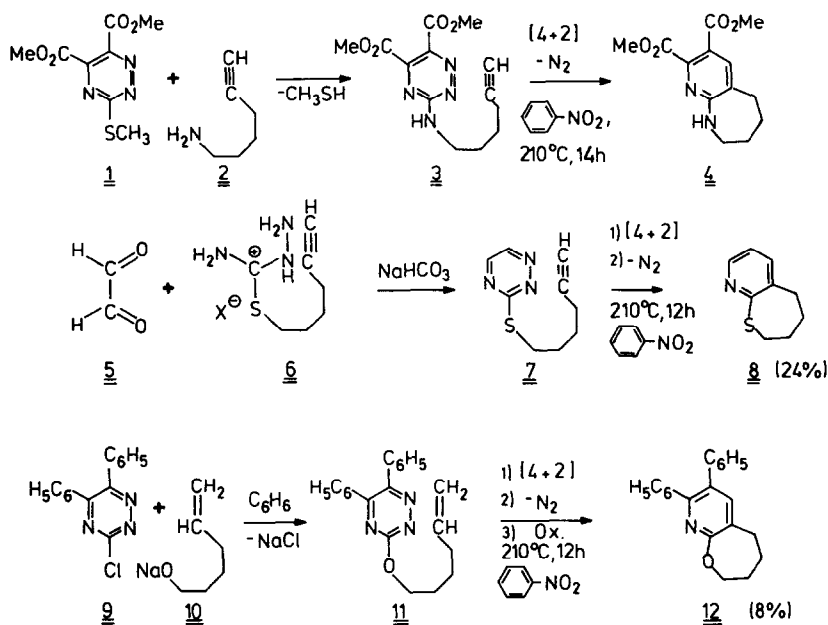
INTRAMOLEKULARE DIELS-ALDER-REAKTIONEN  
MIT 1,2,4-TRIAZINEN UND 1,2,4,5-TETRAZINEN ZU  
NEUEN SIEBENRING-ANELLIERTEN PYRIDINEN UND PYRIDAZINEN.

Gunther Seitz\*, Sabine Dietrich, Lucia Görges und Joachim Richter  
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität Marburg,  
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn 1

**Abstract:** Suitable substituted 1,2,4-triazines as well as 1,2,4,5-tetrazines carrying 7-membered  $\omega$ -alkyne sidechain dienophiles react in an intramolecular Diels-Alder cycloaddition with inverse electron demand to yield the corresponding novel bicyclic pyridines and pyridazines, respectively.

Triazine und Tetrazine mit NH-, O- oder S-verknüpften Seitenkettendienophilen konnten wir kürzlich erstmals <sup>1,2</sup> im Sinne einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion <sup>3</sup> mit inversem Elektronenbedarf <sup>4</sup> zur Gewinnung von heterocyclisch anellierten Pyridinen und Pyridazinen einsetzen. Die Anwendung dieses Reaktionsprinzips <sup>5</sup> - unabhängig von uns auch im Arbeitskreis von E.C. Taylor et al. verfolgt <sup>6</sup> - blieb bisher auf die Darstellung anellierter 5- und 6-Ringheterocyclen beschränkt <sup>5-8</sup>. Wir berichten hier über die erfolgreiche Erweiterung dieser Methode auf die Synthese entsprechender Siebenring-anellierter Pyridine und Pyridazine.

Zur Synthese des Pyrido[2,3-b]azepans 4 wird das Triazin 1 <sup>9</sup> mit dem  $\omega$ -Amino-1-hexin in die mit Seitenkettendienophil substituierte Vorstufe 3 übergeführt. Daraus entsteht nach 14h Erhitzen in Nitrobenzol mit 11% Ausbeute 4 in Form farbloser Kristalle. Wegen der größeren Beweglichkeit der siebengliedrigen Seitenkette in 3 ist plausibel, daß drastischere Reaktionsbedingungen anzuwenden sind als bei Edukten mit kürzerkettigen Seitenkettendienophilen <sup>3</sup>. 4 entsprechende Pyrrolidino- bzw. Piperidino-pyridine sind dementsprechend besser zugänglich in Ausbeuten von 95% bzw. 30% <sup>10</sup>. Dies bestätigt sich auch für das nach der Reaktionsfolge 5 + 6  $\rightarrow$  7  $\rightarrow$  8 in 24% Ausbeute zugängliche Thiepano-[2,3-b]pyridin 8 (Sdp. 70°C, 0.4 Torr). Im Gegensatz dazu sind die entsprechen-



den Thieno- bzw. Thiopyrano-Derivate unter mildereren Reaktionsbedingungen und in besseren Ausbeuten erhältlich<sup>5</sup>.

Noch drastischer dokumentiert sich die Abnahme der "entropischen Hilfestellung" in der Reaktionsfolge  $\underline{9} + \underline{10} \rightarrow \underline{11} \rightarrow \underline{12}$ . Während Fünf- und Sechsring-Analoga in Ausbeuten von 97% bzw. 77% anfallen<sup>5,11</sup>, läßt sich das Oxepano-[2,3-b]pyridin 12 nur in 8% Ausbeute gewinnen.

Sehr viel glatter verlaufen intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf mit entsprechend substituierten Tetrazinen<sup>2,5</sup>. Zur Synthese des Azepano[2,3-c]pyridazins 16, das in 68% Ausbeute gewonnen werden kann, bedarf es einer Reaktionszeit von 1 Woche in siedendem Xylol. Die Reaktionsdauer läßt sich unter gleichzeitiger Ausbeutesteigerung auf 72% bzw. 85% drastisch herabsetzen, wenn man die Sulfidfunktion in 13 mit Oxone Monopersulfate<sup>12</sup> oxidiert. Wegen des deutlich erhöhten Elektronendefizits im Sulfoxid-substituierten Azadien-System von 14 reicht 12h Erhitzen in siedendem Xylol aus zur vollständigen Überführung von 14 in 17. Die Oxidation von 14 in das Sulfon 15 führt jedoch zu keiner signifikanten Reaktionsbeschleunigung (vgl. 2,6).

Einige charakteristische analytische und spektrometrische Daten der Verbindungen 4, 8, 12, 16, 17 und 18 sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Alle neuen Verbindungen zeigen korrekte C,H,N-Analysenwerte, die spektrometrischen Daten (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, UV- und Massenspektren) stehen im Einklang mit den angegebenen Konstitutionen.

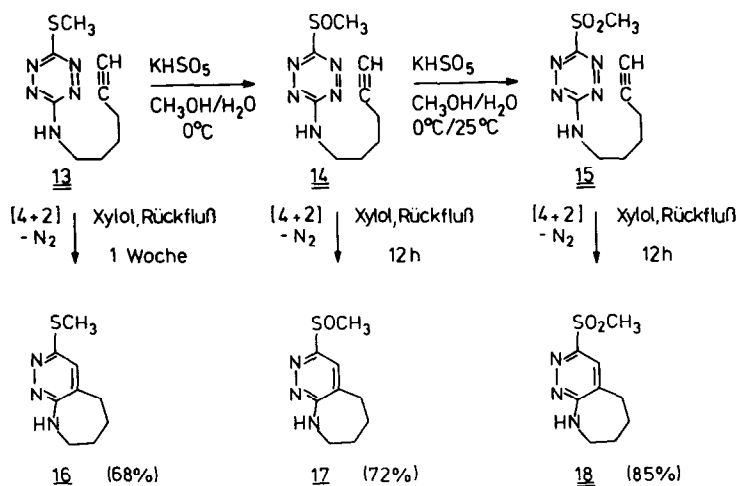


Tabelle 1

Vbdg.	Schmp./Sdp. aus Solvens	Reakt.Bdg. Solvens Ausbeute	$^1\text{H-NMR-Daten (100 MHz)}$ $\delta$ [ppm]/TMS; $\text{CDCl}_3$
<u>4</u>	132°C $\text{CH}_3\text{OH}$	210°C, 14h, Nitrobenzol 11%	1.80(mc, 4H, $\text{CH}_2$ ), 2.78(mc; 2H, $\text{Ar-CH}_2$ ), 3.30(mc, 2H, $\text{NH-CH}_2$ ), 3.83 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 5.35 (mc, 1H, $\text{NH}$ ), 7.80 (tc, 1H, $^4\text{J}_{\text{HCCCH}}=0,8 \text{ Hz}$ , Pyridin-H).
<u>8</u>	70°C 0.4 Torr Kugelrohr	210°C, 12h, Nitrobenzol 24%	1.75(mc, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.08(mc, 2H, $\text{CH}_2$ ), 2.87 (mc, 4H, $\text{Ar-CH}_2$ , $\text{SCH}_2$ ), 7.05(q, $^3\text{J}=4.7 \text{ Hz}$ , $^3\text{J}=7.5 \text{ Hz}$ ; 1H, H-7), 7.44(dd, $^3\text{J}=7.5 \text{ Hz}$ , $^4\text{J}=1.4 \text{ Hz}$ ; 1H, H-6), 8.28(dd, $^3\text{J}=4.7 \text{ Hz}$ , $^4\text{J}=1.4 \text{ Hz}$ ; 1H, H-8).
<u>12</u>	135°C n-Hexan	210°C, 12h, Nitrobenzol 8%	1.98(mc, 4H, $(\text{CH}_2)_2$ ), 2.80(t, 2H, $\text{Ar-CH}_2$ ), 4.23 (t, 2H, $\text{OCH}_2$ ), 7.23(mc, 10H, Aromaten-H), 7.52 (s, 1H, Pyridin-H).
<u>16</u>	95°C $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	139°C, 6d, Xylool 68%	1.77(mc, 4H, $(\text{CH}_2)_2$ ), 2.63(s, 3H, $\text{SCH}_3$ ), 2.72 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2$ ), 3.16(mc, 2H, $\text{NH-CH}_2$ ), 5.10(s(b), 1H, $\text{NH}$ ), 6.98(s, 1H, Pyridazin-H).
<u>17</u>	112°C $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	139°C, 12h, Xylool 72%	1.86(mc, 4H, $\text{CH}_2$ ), 2.68-2.84(m, 2H, $\text{Ar-CH}_2$ ), 2.91(s, 3H, $-\text{SOCH}_3$ ), 3.31(mc; 2H, $\text{NH-CH}_2$ ), 5.62 (s(b), 1H, $\text{NH}$ ), 7.70(s, 1H, Pyridazin-H). MS(70 eV): m/e= 211 (42%, $\text{M}^+$ ), 196 (100%).
<u>18</u>	152°C $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	139°C, 12h, Xylool 85%	1.90(mc, 4H, $\text{CH}_2$ ), 2.84(mc, 2H, $\text{Ar-CH}_2$ ), 3.31 (s, 3H, $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.40(mc, 2H, $\text{NH-CH}_2$ ), 6.19(s (b), 1H, $\text{NH}$ ), 7.68(s, 1H, Pyridazin-H).

Unser Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige finanzielle Förderung, der Bayer AG und der Hoechst AG für Chemikalienspenden.

#### Literatur und Anmerkungen

1. G.Seitz und S.Dietrich, Arch.Pharm. (Weinheim) 317, 379 (1984).
2. G.Seitz und L.Görge, Chem.-Ztg. 108, 331 (1984) und dort zit. Lit.
3. Neuere Zusammenfassungen: E.Ciganek in R.M.Joyce, Organic Reactions Vol.32, S.1, Wiley, New York 1984 ; A.G.Fallis, Can.J.Chem. 62, 183 (1984); G.Brieger und J.N.Bennet, Chem.Rev. 80, 63 (1980); W.Oppolzer, Angew.Chem. 89, 10 (1977); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 16, 10 (1977).
4. Neuere Zusammenfassungen: D.L.Boger, Tetrahedron 39, 2869 (1983); E.G.Kovaliev, I.Ya.Postovskii, G.L.Rustinov und I.L.Shegal, Khim.Geterotsikl. Soedin 1981, 1462; J.Sauer und R.Sustmann, Angew.Chem. 92, 773 (1980); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 19, 779 (1980); P.Welzel, Nachr.Chem.Techn.Lab. 31, 524 (1983); H.Neunhoeffler in A.R.Katritzky und C.W.Rees, Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol.3, S. 531 bzw.385, Pergamon Press, Oxford 1984.
5. G.Seitz, L.Görge und S.Dietrich, Tetrahedron Lett. 26, 4355 (1985) und dort zit. Lit.
6. E.C.Taylor und J.E.Macor, Tetrahedron Lett. 26, 2415 und 2419 (1985) sowie 27, 431 (1986).
7. Vgl. T.Jojima, K.Takeshiba und T.Kinoto, Chem.Pharm.Bull 28, 198 (1980).
8. Vgl. D.L.Boger und R.S.Coleman, J.Org.Chem. 49, 2240 (1984) und dort zit. Lit.
9. Vgl. W.W.Paudler und T.K.Chen, J.Heterocycl.Chem. 7, 767 (1970).
10. G.Seitz und J.Richter, unveröffentlichte Versuche 1985.
11. Vgl. auch G.Seitz und S.Dietrich, Arch.Pharm. (Weinheim) 318, 1048 und 1051 (1985).
12. Kaliumhydrogenpersulfat, Handelsname Oxone Monopersulfate (Ventron GmbH), ist ein Oxidans, das aus 2 Mol  $\text{KHSO}_5$ , 1 Mol  $\text{K}_2\text{SO}_4$  und 1 Mol  $\text{KHSO}_4$  zusammengesetzt ist. Siehe dazu B.M.Trost und D.P.Curran, Tetrahedron Lett. 22, 1287 (1981).

(Received in Germany 24 February 1986)