

JÜRGEN SAUER, ALBRECHT MIELERT,
DIETRICH LANG¹⁾ und DOROTHEA PETER

Eine Studie der Diels-Alder-Reaktion, III²⁾

Umsetzungen von 1.2.4.5-Tetrazinen mit Olefinen.
Zur Struktur von Dihydropyridazinen

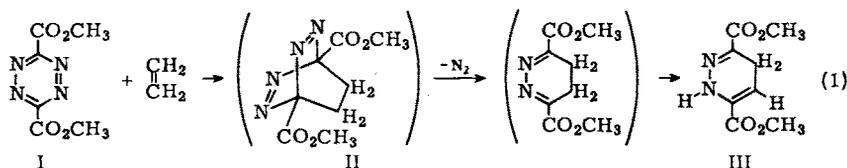
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 10. November 1964)

Die aus 3.6-Bis-methoxycarbonyl-1.2.4.5-tetrazin (I) und einfachen Olefinen entstehenden Dihydropyridazine besitzen laut NMR-Untersuchungen die 1.4-Dihydro-Struktur (III). Enoläther und Ketenacetal, Enolester und Enamine liefern mit Tetrazinen unter Alkohol-, Carbonsäure- bzw. Amin-Eliminierung direkt substituierte Pyridazine, die auch aus Tetrazinen mit Acetylen-Derivaten, allerdings in schlechterer Ausbeute, zugänglich sind.

R. A. CARBONI und R. V. LINDSEY³⁾ erkannten erstmals die ausgeprägte Reaktivität substituierter 1.2.4.5-Tetrazine gegenüber einfachen Olefinen, z. B. Styrol und seinen Derivaten oder konjugierten Dienen. Von M. AVRAM, I. G. DINULESCU, E. MARICA und C. D. NENITZESCU⁴⁾ wurde diese Umsetzung auf 3.6-Bis-methoxycarbonyl-1.2.4.5-tetrazin (I) übertragen und wegen ihres raschen und vielfach quantitativen Ablaufs als titrimetrische Bestimmungsmethode für Olefine vorgeschlagen.

Mechanistisch läßt sich diese Reaktionsweise der Tetrazine als DIELS-ALDER-Addition mit „inversem“ Elektronenbedarf^{1,5)} verstehen. Die Anlagerung des Olefins an das Diensystem im Tetrazin-Kern stellt den die Reaktionsgeschwindigkeit (*RG*) bestimmenden Schritt dar, wie für die Vereinigung von I mit Äthylen illustriert sei (Gleichung 1). Die starke Winkel-



spannung im Bicyclus II, der bislang noch in keinem Fall isoliert werden konnte, macht den Stickstoff-Austritt zur raschen Folgereaktion. Die bei kinetischen Messungen^{1,5)} gefundenen Dienophil-Skalen, Substituenteneinflüsse auf die *RG* sowie die Solvensabhängigkeit der

¹⁾ Aus der Dissertat. D. LANG, Univ. München 1963.

²⁾ II. Mittel.: J. SAUER, D. LANG und H. WIEST, Chem. Ber. 97, 3208 [1964].

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 81, 4342 [1959].

⁴⁾ Chem. Ber. 95, 2248 [1962].

⁵⁾ J. SAUER und A. MIELERT, unveröffentlichte Versuche; Vortragsreferat J. SAUER und D. LANG, Angew. Chem. 76, 603 [1964].

Reaktion zeigen völlige Analogie zu den am Hexachlorcyclopentadien beobachteten Dienadditionen mit „inversem“ Elektronenbedarf⁶⁾ und stehen mit dem vorgeschlagenen mechanistischen Schema im Einklang.

A. DIE STRUKTUR VON DIHYDROPYRIDAZINEN

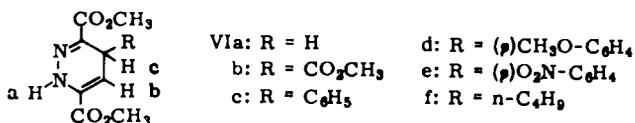
Bezüglich der Konstitution der aus der Umsetzung mit Olefinen resultierenden Dihydropyridazine herrschte primär keine Klarheit. Von den möglichen Tautomeren bevorzugten R. A. CARBONI und R. V. LINDSEY³⁾ aufgrund von UV-Messungen die 1.4-Dihydro-Struktur IV; die 1.6-Dihydro-Alternative konnten sie nicht ausschließen. Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes III aus I und Äthylen schien für die 1.2-Dihydro-Form V (R = CO₂CH₃, R' = R'' = H) zu sprechen; NMR-Messungen, die



unabhängig von uns¹⁾ und dem Arbeitskreis von A. R. KATRITZKY⁷⁾ durchgeführt wurden, bewiesen eindeutig, daß dem mit Äthylen als Dienophil gewonnenen Dihydropyridazin die 1.4-Dihydro-Struktur III zukommt.

Daß offensichtlich die 1.4-Dihydro-Form energetisch bevorzugt ist, zeigte die NMR-Untersuchung der aus I mit Acrylsäure-methylester, Acrylnitril, Hexen-(1) und Styrol sowie dessen *p*-Nitro- bzw. *p*-Methoxy-Abkömmling im Rahmen der kinetischen Messungen⁵⁾ erhaltenen Dihydropyridazine. Dies sei am Spektrum des *p*-Methoxystyrol-Umsetzungsproduktes VI d illustriert (Abbild.).

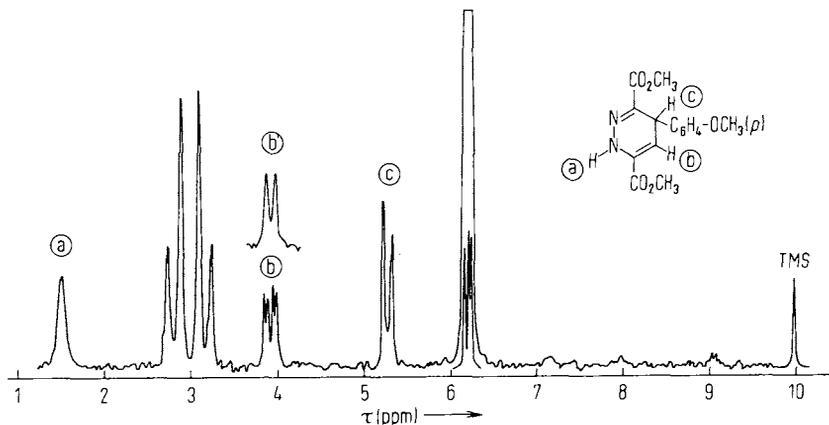
Die Signale bei 1.48, 3.00 (Zentrum des Multipletts), 3.93 (Dublett von Dubletts), 5.27 (Dublett) und 6.17–6.24 τ in den relativen Intensitäten 1:4:1:1:9 (Summe der



Signale zwischen 6.17–6.24 τ) lassen sich den Gruppierungen N–H, C₆H₄, Vinyl-CH, $\text{>CH-C}_6\text{H}_4$ und den Methoxylprotonen der Carbonestergruppierungen sowie am aromatischen Kern zuordnen. Das Benzylproton ist durch das nachbarständige vinyliche zum Dublett aufgespalten ($J = 6$ Hz). Die gleiche Kopplungskonstante findet sich auch im Aufspaltungsschema des Vinylprotons wieder; die Feinaufspaltung ($J = 2$ Hz) des Vinylproton-Signals wird durch das 1-ständige NH-Proton bewirkt und verschwindet auf Zusatz von Trifluoressigsäure, welche einen raschen Austausch des Protons katalysiert; das Vinylproton erscheint nun ebenfalls nur als Dublett ($J = 6$ Hz).

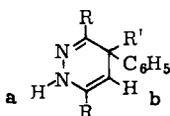
⁶⁾ J. SAUER und H. WIEST, *Angew. Chem.* **74**, 353 [1962]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 269 [1962]; *Dissertat.* H. WIEST, Univ. München 1963.

⁷⁾ M. AVRAM, G. R. BEDFORD und A. R. KATRITZKY, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **82**, 1053 [1963].



Kernresonanzspektrum von VI d in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard.
Signal b' nach Zusatz von Trifluoressigsäure zur Probe

Die 1.3-Kopplung des Vinylprotons mit der NH-Gruppierung wird zusätzlich durch die Untersuchung der deuterierten Verbindung III (ND statt NH)⁷⁾ und die Kernresonanzspektren der strukturell eindeutigen Dihydropyridazine VII a–c belegt, die aus I bzw. 3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin und α -Methyl-styrol bzw. 1.1-Diphenyl-äthylen zugänglich sind. Das Signal für das Vinylproton ist bei VII a–c gleichfalls



- VIIa: R = CO_2CH_3 , R' = CH_3
 b: R = C_6H_5 , R' = CH_3
 c: R = CO_2CH_3 , R' = C_6H_5

zum Dublett ($J = 2 \text{ Hz}$) aufgespalten. Zusatz von Trifluoressigsäure ließ bei diesen 1.4-Dihydro-pyridazinen das Dublett des Vinylprotons zum Singulett zusammenfließen.

Auch die aus I und Acrylsäure-methylester, Hexen-(1) sowie Styrol und seinem *p*-Nitro-Derivat gewonnenen Produkte sind 1.4-Dihydro-pyridazine (VI). Der Substituent der Dienophil-Doppelbindung wird am tetraedrischen Zentrum des Dihydropyridazins eingebaut; die sterische Wechselwirkung mit der nachbarständigen Carbonesterfunktion, dem Tetrazin I entstammend, ist so geringer. Die Tab. gibt die Werte der chemischen Verschiebungen der in Formel VI mit a–c markierten Protonen für die erwähnten Dihydropyridazine wieder.

Das aus I und Acrylnitril erhaltene Dihydropyridazin besitzt gleichfalls die 1.4-Dihydro-Struktur IV (R = CO_2CH_3 , R' = CN , R'' = H), allerdings erscheint der Ligand des Dienophils nicht am tetraedrischen Zentrum. Das Kernresonanzspektrum weist Singulett-Signale bei 1.11 (schwach verbreitert), 6.03, 6.12 und 6.64 τ im Verhältnis 1:3:3:2 auf, im Einklang mit dem obigen Strukturvorschlag.

Bei allen Dihydropyridazinen VI zeigen die Protonen der Methoxycarbonyl-Gruppen zwei getrennte Signale (Abstand 0.03–0.14 τ -Einheiten). Bei VIIc, wo sich der Anisotropie-Einfluß der beiden Phenylkerne summiert, liegen die beiden Methoxycarbonyl-Signale um 0.19 τ -Einheiten getrennt.

Werte der chemischen Verschiebung in τ -Einheiten
für die Protonen a, b und c der Dihydropyridazine VI b, c, e, f und
VII a–c sowie der Kopplungskonstanten J

Verbindung	Proton a ^{a)}	Proton b	Proton c
VI b	1.31	4.01 $J_{bc} = 6.0$ Hz $J_{ba} = 2.5$ Hz	5.40 $J_{cb} = 6.0$ Hz
VI c	1.20	3.80 $J_{bc} = 6.0$ Hz $J_{ba} = 2.3$ Hz	5.12 $J_{cb} = 6.0$ Hz
VI e	1.28	3.93 $J_{bc} = 6.0$ Hz $J_{ba} = 2.4$ Hz	5.03 $J_{cb} = 6.0$ Hz
VI f	1.23	4.09 $J_{bc} = 6.4$ Hz $J_{ba} = 2.4$ Hz	— ^{b)}
VII a	1.62	4.38 $J_{ba} = 2.0$ Hz	
VII b	—	5.15 $J_{ba} = 2.3$ Hz	
VII c	1.27	4.02 $J_{ba} = 2.3$ Hz	

a) Schwach verbreitertes Signal.

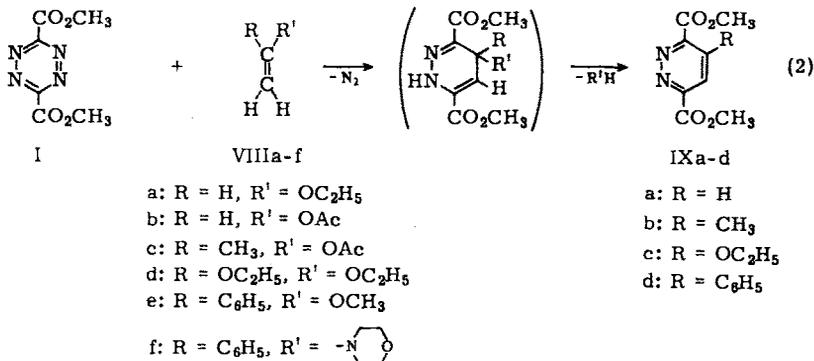
b) Signal wird vom Signal der Methoxycarbonylgruppen (6.14 – 6.18 τ) überdeckt.

B. REAKTIONEN VON 1.2.4.5-TETRAZINEN MIT ENOLÄTHERN, ENOLESTERN, ENAMINEN UND KETEN-DIÄTHYLACETAL

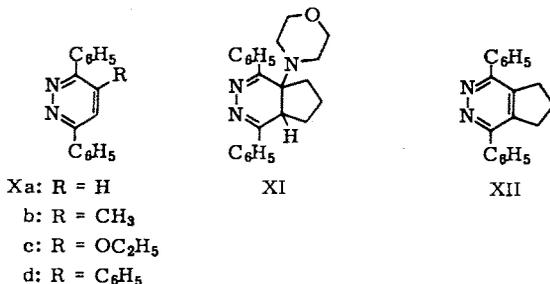
Die Umsetzung der Tetrazine mit einfachen Olefinen führt zur Dihydropyridazin-Stufe; um das aromatische Pyridazin zu erhalten, bedarf es noch eines zweiten Reaktionsschrittes, der Oxydation. Die Vereinigung der Tetrazine mit Acetylen-Derivaten unter Stickstoff-Austritt liefert zwar das Pyridazin in einer Einstufenreaktion, doch zeigen Dreifachbindungs-Dienophile im Vergleich mit Doppelbindungs-Dienophilen stark verminderte Reaktivität, die Ausbeuten sind teilweise unbefriedigend^{1,5)}.

Die präparative Untersuchung der kinetisch studierten Systeme zeigte, daß aus der Umsetzung von I mit Enoläthern, Enolestern, Enaminen und Keten-diäthylacetal bereits bei Raumtemperatur das Pyridazin IX selbst resultiert. Nur in einem Fall (s. S. 1439) konnte ein stabiles Dihydropyridazin isoliert werden. Offensichtlich ist die Aromatisierungsreaktion zu IX unter Alkohol-, Carbonsäure- oder Aminaustritt sehr rasch. Ob die Abspaltung von R'H aus einem 1.4-Dihydro-pyridazin (Gleichung 2) oder der sicherlich primär gebildeten 4.5-Dihydro-Form (Gleichung 1) erfolgt, sei dahingestellt. Die Pyridazine IX isolierte man dabei in meist 90% übersteigenden Ausbeuten. Die Umsetzung von I mit *cis*-Propenylpropyläther lieferte unter Propanol-Eliminierung quantitativ IX b. Etwas weniger ergiebig war die Pyridazin-Bildung aus I und 1-Äthoxy-cyclopenten (64%) bzw. 1-Morpholino-cyclopenten (59%) zum 3.6-Bis-methoxycarbonyl-4.5-cyclopenteno-pyridazin.

Die im Reaktionsschema (2) skizzierten Umsetzungen ließen sich auch mit 3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin durchführen. Während sich der Dicarbonester I mit den oben genannten Dienophilen meist exotherm bei Raumtemperatur unter N₂-Freisetzung



vereinigte, bedurften die analogen Reaktionen von Diphenyltetrazin des Erhitzens. In siedendem Toluol bildeten sich die Pyridazine Xa—d in vorzüglichen Ausbeuten, z. B. 3,6-Diphenyl-pyridazin (Xa) aus 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin und Äthylvinyläther (VIIIa) bzw. Vinylacetat (VIIIb) zu 92—97%, Xc entstand bei der Umsetzung des Tetrazins mit Keten-diäthylacetal (VIIId) in quantitativer Rohausbeute, 3,4,6-Triphenyl-pyridazin (Xd) bildete sich bei der Einwirkung von α -Methoxy-styrol (VIIIe) bzw. α -Morpholino-styrol (VIIIf) zu 99 bzw. 91%. 4-Methyl-3,6-diphenylpyridazin (Xb) war durch Umsetzung von 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin mit *cis*-Propenylpropyläther in 85-proz. Reinausbeute zugänglich.



3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin setzte sich mit 1-Morpholino-cyclopenten bereits bei Raumtemperatur unter Stickstoff-Freisetzung in schwach exothermer Reaktion um. Aus der gelben Reaktionslösung schieden sich in mehr als 90-proz. Rohausbeute gelbe Kristalle der Zusammensetzung C₂₃H₂₅N₃O aus. Das Diphenyltetrazin und Enamin hatten sich also unter N₂-Austritt zu einem Dihydropyridazin vereinigt, das den Morpholinrest des Enamins noch enthielt. Das IR-Spektrum (als KBr-Preßling und in Chloroform-Lösung) zeigte keine NH-Gruppierung, das sehr komplexe NMR-Spektrum ließ keine strukturellen Schlüsse zu. Beim 120stdg. Rückflußkochen bildete sich in Toluol unter Morpholin-Eliminierung zu 80% 3,6-Diphenyl-4,5-cyclopenteno-pyridazin (XII), das auch aus dem Tetrazin mit Cyclopenten in Gegenwart von *p*-Benzochinon als Oxydationsmittel zugänglich war. Wir schlagen deshalb für die Verbindung C₂₃H₂₅N₃O die Struktur XI vor.

Von den aus der Umsetzung der Tetrazine mit Enoläthern, Enolestern und Enaminen entsprechend Gleichung (2) zugänglichen Pyridazinen IX bzw. X (jeweils a—d)

finden sich nur 3.6-Diphenyl-pyridazin (Xa) bzw. 3.4.6-Triphenyl-pyridazin (Xd) in der Literatur beschrieben. Die Kernresonanzspektren der Pyridazine IXb und IXc beweisen eindeutig die Konstitution dieser beiden Verbindungen und sichern damit auch den Reaktionsablauf gemäß Gleichung (2) für I. IXb weist in Deuteriochloroform drei Signale bei 1.84, 5.88 und 7.33 τ im relativen Intensitätsverhältnis 1:6:3 auf; diese Absorptionen lassen sich dem aromatischen Proton am Pyridazin-Kern, den beiden Methoxycarbonyl-Gruppen und der Methyl-Funktion zuordnen. Bei starker Dehnung kann man eine 1.3-Kopplung zwischen Methyl-Gruppe und *o*-ständigem aromatischen Proton nachweisen ($J = 0.8$ Hz). Auch das Signal der Carbonester-Gruppen spaltet schwach auf (0.7 Hz). Das NMR-Spektrum von IXc enthält wieder ein einzelnes Proton im aromatischen Bereich (2.22 τ), zwei deutlich getrennte Signale der Carbonester-Funktionen bei 5.90 und 5.93 τ sowie das charakteristische Aufspaltungsschema der Äthoxygruppe (Quadruplett bei 5.64 τ , Triplet bei 8.46 τ , $J = 7.1$ Hz). Die bei IXb beobachtete 1.3-Kopplung findet sich auch im NMR-Spektrum von Xb wieder; das Methyl-Signal bei 7.64 spaltet bei starker Dehnung zum Dublett ($J = 0.7$ Hz) auf, 11 aromatische Protonen erscheinen zwischen 1.73–2.60 τ .

Die UV-Spektren der Verbindungen VI a–f, VII a–c, IX a–d und X a–d stehen mit den vorgeschlagenen Konstitutionen im Einklang³⁾. Die Veröffentlichung der experimentellen Daten erfolgt im Zusammenhang mit Spektren anderer Dihydropyridazine bzw. Pyridazine.

Die relativ milden Reaktionsbedingungen und die vorzüglichen Ausbeuten der oben beschriebenen Umsetzungen machen diesen Weg zur Bereitung substituierter Pyridazine attraktiv. Die ebenfalls zu Pyridazinen führende Reaktion der Tetrazine mit Acetylen-Derivaten ist nach kinetischen Messungen^{1,5)} um viele Zehnerpotenzen langsamer. Die präparativen Aspekte und Grenzen der oben skizzierten einstufigen Pyridazin-Synthese aus Tetrazinen und elektronenreichen Dienophilen sowie die bei Verwendung unsymmetrischer Tetrazine auftretenden Orientierungsphänomene bei Bildung der Pyridazine werden, auch in Hinblick auf den Mechanismus von DIELS-ALDER-Additionen mit „inversem“ Elektronenbedarf, zur Zeit bearbeitet.

Herrn Professor Dr. R. HUISGEN danken wir für sein förderndes Interesse an diesen Untersuchungen. D. LANG schuldet der MAX-BUCHNER-FORSCHUNGSSTIFTUNG für die Gewährung eines Stipendiums aufrichtigen Dank.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Varian-A60 der Firma Varian Associates, IR-Messungen mit dem IR-Spektrographen Modell III der Firma Leitz, Molekulargewichtsbestimmungen mit dem Osmometer der Firma Mechrolab durchgeführt. Alle Schmp.- und Sdp.-Angaben sind unkorrigiert.

1. 3.6-Bis-methoxycarbonyl-1.2.4.5-tetrazin (1)

Bisdiazoessigsäure: Die Überführung des nach T. CURTIUS und J. LANG⁸⁾ gewonnenen Dinatriumsalzes in die freie Säure ist recht verlustreich, wenn man nicht das Salz vor Filtration in Suspension 30 Min. auf siedendem Wasserbad erwärmt hat. Ein so gewonnenes Präparat kann man durch Übergießen mit kalter (0°) verd. Schwefelsäure (100 g Salz, 450 g Eiswasser/

⁸⁾ J. prakt. Chem. **38**, 531 [1888].

200 ccm konz. Schwefelsäure) ohne starkes Schäumen in die freie Säure überführen. Die ausgefallene orangefarbene *Bisdiazoessigsäure* trocknete man bis zur Gewichtskonstanz: Ausb. etwa 50%, Schmp. 140–142° (Zers.).

*Bisdiazoessigsäure-dimethylester*⁹⁾: Zu 180 ccm absol. *Methanol* tropfte man bei –25° langsam 25 ccm frisch dest. *Thionylchlorid* und gab anschließend 27.4 g *Bisdiazoessigsäure* (in 170–200 ccm *Methanol* aufgeschlämmt) portionsweise zu. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur hielt man den Reaktionsansatz 2 Stdn. auf 35–40°; man erhielt dabei kurzzeitig eine fast klare Lösung, dann schied sich das orangefarbene Reaktionsprodukt ab. Nach Kühlung mit Eis wurde der abgesaugte Ester 2mal mit kaltem absol. *Methanol* und mit absol. Äther gewaschen, bis das Filtrat farblos war: 25.7 g *Bisdiazoessigsäure-dimethylester* mit Schmp. 170–173° (l. c.⁹⁾: 173°). Aus den Mutterlaugen läßt sich nach vorsichtiger Hydrolyse eine 2. Fraktion gewinnen (Gesamtausb. etwa 90%).

Oxydation zu I: Man schlammte in 300 ccm trockenem *Methylenchlorid* 24.6 g des vorstehend beschriebenen *Esters* auf und leitete in die kräftig gerührte Suspension bei etwa –20° 5 Min. trockene *nitrose Gase* (aus *Arsentrioxid* und konz. *Salpetersäure*) ein. Der abgesaugte, karminrote Feststoff wurde mit *Methylenchlorid* und trockenem Äther gewaschen und sofort über *KOH* i. Vak. getrocknet; ebenso verfuhr man mit dem Rückstand der Mutterlaugen. Aus siedendem *Eisessig* ließ sich das salpetersäurefreie Rohprodukt (20.4 g) ohne Zersetzung umlösen: 18.6 g (76%) analysenreine, karminrote Blättchen (*I*) mit Schmp. 175.5–177° (Lit.⁴⁾: 176°).

$C_6H_6N_4O_4$ (198.1) Ber. C 36.37 H 3.05 N 28.28 Gef. C 36.46 H 3.20 N 27.95

In *Dioxan* zeigte der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang bei 520 μ eine Molextinktion von 558.

2. Umsetzungen von 3,6-Bis-methoxycarbonyl-1,2,4,5-tetrazin (*I*) mit Olefinen zu Dihydropyridazin-Derivaten

Die Umsetzungen von *I* mit *Dienophilen* wurden in den meisten Fällen auch gasvolumetrisch verfolgt; in allen untersuchten Beispielen wurde dabei die Gleichung (1) entsprechende Menge Stickstoff freigesetzt.

a) Mit Äthylen zu *VIa*: siehe l. c.⁴⁾.

b) Mit *Acrylsäure-methylester* zu *VIb*: 525 mg (2.65 mMol) *I* wurden in 5.0 ccm wasserfreiem *Dioxan* mit 2.0 ccm *Acrylsäure-methylester* umgesetzt, wobei lebhaft Stickstoff entwickelt wurde. Nach Verschwinden der Tetrazin-Farbe löste man den öligen Rückstand in *Essigester/Cyclohexan*; bei Kühlung schieden sich 588 mg (87%) unreines *VIb* aus (Schmp. 95–103°), die Analysenprobe (*Essigester/Cyclohexan*) schmolz bei 108.5–111°. Die nahezu farblosen Kristalle färben sich am Licht gelb.

$C_{10}H_{12}N_2O_6$ (256.2) Ber. C 46.87 H 4.72 N 10.93

Gef. C 46.91 H 4.82 N 10.74 Mol.-Gew. 272 (in *Benzol*)

c) Mit *Styrol* zu *VIc*⁴⁾: Die Lösung von 1.75 mMol des *Tetrazins I* und 9.61 mMol *Styrol* in 25 ccm *Dioxan* verlor innerhalb von 10 Min. bei Raumtemperatur die Tetrazin-Farbe. Nach Abziehen flüchtiger Anteile i. Vak. hinterblieb *VIc* (Schmp. 142–144°) in quantitat. Ausb. Das Analysenpräparat (aus *Methanol*) wurde mit Schmp. 148–149° (Lit.⁴⁾: 127°) zu 80% erhalten.

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ (274.3) Ber. C 61.31 H 5.15 N 10.21 Gef. C 61.58 H 5.56 N 10.10

⁹⁾ Die Vorschrift wurde uns dankenswerterweise von Herrn Dozent Dr. H. PRINZBACH überlassen.

d) *Mit p-Methoxy-styrol zu VI d*: Die exotherme N₂-Entwicklung nach Zugabe von 499 mg (2.52 mMol) *I* zur Lösung von 351 mg des *Styrols* in 10 ccm Dioxan war nach wenigen Min. abgeschlossen. Nach Abziehen des Solvens löste man aus Petroläther/Benzol um: 750 mg (98%) *VI d*, Schmp. 101–103°. Die aus dem gleichen Solvensgemisch erhaltene Analysenprobe mit Schmp. 106–107° ist wie *VI c* lichtempfindlich.

C₁₅H₁₆N₂O₅ (304.3) Ber. C 59.20 H 5.30 N 9.21 Gef. C 59.43 H 5.44 N 9.25

e) *Mit p-Nitro-styrol zu VI e*: Bei der Umsetzung von 595 mg (3.00 mMol) *I* und 459 mg (3.08 mMol) des *Styrols* in 8.0 ccm Dioxan trat intermediär ein farbloser Niederschlag auf (die Struktur dieser Verbindung ist noch nicht geklärt). Nach 20 Stdn. hinterließ die klare, gelbe Lösung beim Abdampfen einen gelben, öligen Rückstand, der aus Methanol (Tiefkühlung) 62% *VI e* mit Schmp. 112–114° lieferte.

C₁₄H₁₃N₃O₆ (319.3) Ber. C 52.67 H 4.10 N 13.16 Gef. C 52.86 H 4.14 N 13.38

f) *Mit Hexen-(1) zu VI f*: Die Suspension von 525 mg *I* (2.65 mMol) und 226 mg (2.68 mMol) *Hexen-(1)* in 10 ccm reinstem Tetrachlorkohlenstoff entwickelte beim Rückflußkochen Stickstoff; innerhalb einer Stde. war *I* in Lösung gegangen und die Tetrazin-Farbe verschwunden. Die gelbe Lösung wurde auf 5 ccm eingengt; das NMR-Spektrum dieser Lösung enthält die Tab. S. 1438. Man engte anschließend den Reaktionsansatz bis zur Trockne ein, der ölige Rückstand kristallisierte nach Digerieren mit Methanol nur sehr langsam (670 mg = 99%). Das Umlösen aus Methanol (Tiefkühlung) war sehr verlustreich: Schmp. 55.1–56.0°. Die IR-Spektren von Roh- und Reinprodukt stimmten überein.

C₁₂H₁₈N₂O₄ (254.3) Ber. N 11.02 Gef. N 10.99

g) *Mit α-Methyl-styrol zu VII a*: Die Stickstoff-Entwicklung einer Reaktionsmischung aus 335 mg (2.84 mMol) *α-Methyl-styrol* und 501 mg (2.53 mMol) *I* in 10 ccm Dioxan war nach etwa 20 Stdn. bei Raumtemperatur beendet. Der noch klebrige, gelbe Rückstand der Reaktionslösung ergab aus Benzol/Petroläther (40–80°) 647 mg (88%) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 140–142°.

C₁₅H₁₆N₂O₄ (288.3) Ber. C 62.49 H 5.59 N 9.72
Gef. C 62.61 H 5.68 N 9.69 Mol.-Gew. 300 (in Benzol)

h) *Mit 1.1-Diphenyl-äthylen zu VII c*: Die Lösung von 1.074 g (5.42 mMol) *I* und 985 mg (5.46 mMol) *1.1-Diphenyl-äthylen* in 10 ccm Dioxan hatte nach 120stdg. Rückflußkochen die Tetrazin-Farbe noch nicht verloren. Man setzte nochmals 3.0 ccm des Dienophils zu und kochte erneut 17 Stdn. unter Rückfluß. Aus der gelben Lösung zog man flüchtige Anteile i. Vak., zuletzt bei 0.01 Torr, ab. Der feste, gelbe Rückstand lieferte aus Benzol/Cyclohexan 1.678 g (88%) gelbe Kristalle mit Schmp. 161–162°. Das Analysenpräparat (aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch) schmolz bei 163–164°.

C₂₀H₁₂N₂O₄ (350.4) Ber. C 68.56 H 5.18 N 8.00 Gef. C 68.43 H 5.33 N 7.99

In Deuteriochloroform zeigte die Substanz im NMR-Spektrum die Signale der Phenylprotonen bei 2.69 bzw. der Methoxycarbonyl-Gruppen bei 6.27 und 6.46 τ.

3. Umsetzung von 3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin mit α-Methyl-styrol zu VII b

Die violette Farbe von 1.00 g (4.27 mMol) des *Tetrazins* in 20 ccm Nitrobenzol und 10 ccm *α-Methyl-styrol* war nach 20stdg. Erhitzen auf 120° verschwunden. Man digerierte den festen Rückstand der Reaktionslösung mit kaltem Äthanol und saugte ab: 1.25 g (90%) Rohprodukt. Die Analysenprobe (aus Äthanol) schmolz bei 146–147° (970 mg = 70%).

C₂₃H₂₀N₂ (324.4) Ber. C 85.15 H 6.21 N 8.64 Gef. C 84.87 H 6.42 N 8.57

4. Umsetzungen von 3.6-Bis-methoxycarbonyl-1.2.4.5-tetrazin (I)
mit Enoläthern, Enolestern, Enaminen und Keten-diäthylacetal

a) Mit Äthylvinyläther (VIIIa) zu IXa: Die Mischung von 502 mg (2.54 mMol) I und 254 mg VIIIa setzte in 10 ccm wasserfreiem Dioxan exotherm Stickstoff frei, bereits nach wenigen Min. resultierte eine gelbe Lösung, die blaßgelbe Kristalle (312 mg, Zers.-P. 196–200°) abschied. Der trockene Rückstand der Mutterlaugen (185 mg, Zers.-P. 199–200°) erwies sich im IR-Spektrum mit der isolierten Kristallfraktion als identisch. Das zu 100% erhaltene Rohprodukt ergab aus Benzol ein Analysenpräparat mit Zers.-P. 201–204°.

$C_8H_8N_2O_4$ (196.2) Ber. C 48.98 H 4.11 N 14.28 Gef. C 49.12 H 4.18 N 13.72

Zum gleichen Produkt IXa gelangt man auch durch Umsetzung von I mit Acetylen: Durch eine Lösung von 700 mg I in 50 ccm Dioxan leitete man 1 Stde. einen kräftigen Acetylen-Strom. Nach Aufbewahren über Nacht hatten sich bereits reichlich Kristalle abgeschieden. Man erwärmte die Mischung kurz zum Sieden und leitete während des Abkühlens Acetylen ein. Der nach 24 Stdh. vom Solvens befreite feste Rückstand der Reaktionslösung erwies sich im Schmp. und IR-Spektrum mit dem oben erhaltenen Produkt als identisch (Ausb. quantitativ).

b) Mit Vinylacetat (VIIIb) zu IXa: Die Suspension von 505 mg (2.55 mMol) I in 10 ccm Dioxan entwickelte auf Zusatz von 2.0 ccm frisch dest. VIIIb Stickstoff (leichte Erwärmung). Nach etwa 15 Min. schied die weitgehend entfärbte Lösung langsam einen farblosen, kristallinen Niederschlag aus. Man dampfte nach Stehenlassen über Nacht zur Trockne: 495 mg IXa (Schmp. 199–200.5°), identisch mit dem unter 4a) erhaltenen Produkt (IR-Vergleich).

c) Mit Isopropenylacetat (VIIIc) zu IXb: 498 mg (2.52 mMol) I und 1.0 ccm VIIIc reagierten in 10 ccm Dioxan nur sehr langsam bei Raumtemperatur, so daß 2stdg. Erwärmen auf siedendem Wasserbad bis zum Verschwinden der Tetrazin-Farbe notwendig war. Man zog Dienophil-Überschuß und Solvens i. Vak. ab, das rohe IXb hinterblieb quantitativ und war laut Schmp. (113.5–115°) und IR-Vergleich mit dem aus I und *cis*-Propenylpropyläther erhaltenen Produkt (s. 4g) identisch.

d) Mit Keten-diäthylacetal (VIII d) zu IXc: Bei Zugabe von 0.50 ccm VIII d zur Suspension von 490 mg (2.48 mMol) I in 10 ccm Dioxan ging das Tetrazin innerhalb von weniger als einer Min. unter starkem Aufschäumen in Lösung, die Tetrazin-Farbe verschwand. Der feste Rückstand der Reaktionslösung bestand aus rohem IXc (100%, Schmp. 73.8–75°); Analysenprobe (aus Essigester/Petroläther): Schmp. 75.4–76.2°.

$C_{10}H_{12}N_2O_5$ (240.2) Ber. C 50.00 H 5.04 N 11.66 Gef. C 50.09 H 5.08 N 11.61

e) Mit *α*-Methoxy-styrol (VIIIe) zu IXd: Die Umsetzung von 497 mg (2.51 mMol) I und 1.0 ccm VIIIe in 10 ccm Dioxan lieferte bei Raumtemperatur innerhalb von einer Stde. und nach Umlösen des festen Rückstandes der Reaktionslösung aus Methanol (Tiefkühlung) 89% IXd mit Schmp. 94–95.5°, übereinstimmend im IR mit dem unter 4f) erhaltenen Präparat.

f) Mit *α*-Morpholino-styrol (VIII f) zu IXd: Bei Zugabe von 638 mg I zur Lösung des frisch dest. VIII f (611 mg) in 12 ccm Dioxan trat starke Erwärmung und kräftiges Aufschäumen ein. Nach einer Stde. wurde i. Vak. das Solvens entfernt und der Rückstand aus Methanol (Tiefkühlung) umgelöst: 796 mg (91%) IXd mit Schmp. 96–98.5°.

$C_{14}H_{12}N_2O_4$ (272.3) Ber. C 61.76 H 4.44 N 10.29

Gef. C 61.94 H 4.60 N 10.52 Mol.-Gew. 286 (in Benzol)

Zur gleichen Verbindung gelangt man auch wie folgt: 500 mg I und 2.5 ccm Phenylacetylen in 10 ccm Dioxan entwickelten nur sehr langsam Stickstoff. Nach zweiwöchigem Aufbewahren bei Raumtemperatur hatte sich die Mischung nach Braunschwarz verfärbt. Aus dem nach Abziehen flüchtiger Anteile i. Vak. verbleibenden öligen, dunklen Rückstand ließen sich mit

Methanol (Tiefkühlung) unter Aktivkohlezusatz in mehreren Fraktionen insgesamt 44–52% *IXd* (Schmp. 90–95°) herausarbeiten, identisch im Schmp. und IR mit dem aus I und VIII f erhaltenen Präparat.

g) Mit *cis-Propenylpropyläther* zu *IXb*: 505 mg (2.55 mMol) *I* und 505 mg (5.04 mMol) des *Dienophils* wurden in 8.0 ccm Dioxan vereinigt. Nach 15 Stdn. wurde das Solvens i. Vak. abgezogen, *IXb* kristallisierte in quantitativer Rohausb. (Schmp. 103–114°) aus. Das Analysenpräparat (aus Methanol) schmolz bei 115–116°.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210.2) Ber. C 51.42 H 4.80 N 13.33 Gef. C 51.32 H 4.68 N 13.68

h) Mit *1-Äthoxy-cyclopenten* zu *3.6-Bis-methoxycarbonyl-4.5-cyclopenteno-pyridazin*: 505 mg (2.55 mMol) *I* reagierten mit 2.0 ccm des *Penten-Derivats* in 10 ccm Dioxan exotherm bei Raumtemperatur. Nach Abschluß der N_2 -Entwicklung wurden die bei Kühlung abgeschiedenen Kristalle (121 mg, Schmp. 188–191°) abgesaugt, aus der Mutterlauge konnten weitere 261 mg (Schmp. 187.5–190.5°) der gleichen Verbindung isoliert werden, identisch durch Schmp.- und IR-Vergleich mit *3.6-Bis-methoxycarbonyl-4.5-cyclopenteno-pyridazin*⁴⁾, Gesamtausb. 64%.

i) Mit *1-Morpholino-cyclopenten* zu *3.6-Bis-methoxycarbonyl-4.5-cyclopenteno-pyridazin*: Nach Zugabe von 743 mg (3.75 mMol) *I* zur Lösung des *Enamins* (605 mg = 3.95 mMol) in 10 ccm Dioxan trat unter heftigem Aufschäumen Erwärmung und Verfärbung nach Orangerot ein. Die fraktionierte Kristallisation des öligen Rückstandes der Reaktionslösung aus Methanol lieferte in 3 Fraktionen insgesamt 525 mg (59%) nadelige Kristalle, Schmp. 186–189°, identisch laut IR mit dem unter 4h) erhaltenen Präparat.

5. Umsetzungen von *3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin* mit *Enoläthern*, *Vinylacetat*, *Enaminen* und *Keten-diäthylacetal*

a) Mit *Äthylvinyläther* (*VIIIa*) zu *Xa*: 1.00 g (4.27 mMol) *Diphenyltetrazin* wurden in 15 ccm Toluol mit 10 ccm *VIIIa* und einer Spur Hydrochinon 50 Stdn. auf Rückflußtemperatur gehalten. Das Tetrazin ging langsam in Lösung, während sich große, farblose Kristalle abschieden. Die weitgehend farblose Lösung wurde zur Trockne eingeeengt, der feste Rückstand mit Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt: 94–97% *3.6-Diphenyl-pyridazin* mit Schmp. 220–222° (Lit.¹⁰⁾: 220–221°).

$C_{16}H_{12}N_2$ (232.3) Ber. C 82.73 H 5.21 N 12.06 Gef. C 82.33 H 5.12 N 12.07

b) Mit *Vinylacetat* (*VIIIb*) zu *Xa*: 1.00 g (4.27 mMol) *Diphenyltetrazin* kochte man mit 10 ccm frisch destilliertem *VIIIb* unter Hydrochinon-Zusatz in 15 ccm trockenem Toluol 70 Stdn. unter Rückfluß. Die bei 5a) beschriebene Aufarbeitung lieferte 92–96% reines *3.6-Diphenyl-pyridazin* mit Schmp. 220–222°.

c) Mit *Keten-diäthylacetal* (*VIII d*) zu *Xc*: Die bei Siedehitze erhaltene Lösung von 961 mg (4.10 mMol) des *Tetrazins* und 2.0 ccm *VIII d* in 10 ccm trockenem Toluol war bereits nach 2stdg. Sieden gelb. Der feste Rückstand der Reaktionslösung wurde bei 0.01 Torr von flüchtigen Anteilen befreit: 1.130 g rohes *Xc* (100%) mit Schmp. 100–104°; aus Essigester/Petroläther (40–80°) Schmp. 110–110.8°.

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276.3) Ber. C 78.23 H 5.84 N 10.14 Gef. C 78.60 H 5.88 N 10.21

d) Mit α -*Methoxy-styrol* (*VIII e*) zu *Xd*: Nach 60stdg. Rückflußkochen von 984 mg (4.20 mMol) des *3.6-Diphenyl-tetrazins* mit 3.0 ccm *VIII e* in 15 ccm Toluol in Gegenwart einer Spur Hydrochinon resultierte eine orangegelbe Lösung, die nach Abziehen flüchtiger Bestandteile bei 0.01 Torr 99% *3.4.6-Triphenyl-pyridazin*³⁾ mit Schmp. 169.5–177° (Lit.³⁾: 176–177°) hinterließ, identisch mit dem unter 5e) erhaltenen Produkt.

¹⁰⁾ C. PAAL und H. SCHULZE, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3784 [1900].

e) Mit α -Morpholino-styrol (VIII f) zu Xd: 991 mg (4.23 mMol) Diphenyltetrazin kochte man in 10 ccm Toluol mit 2.00 g (10.6 mMol) VIII f 20 Stdn. unter Rückfluß. Die gelbe Reaktionslösung schied beim Einengen i. Vak. reichlich Kristalle aus. Aus Äthanol konnten in 2 Fraktionen insgesamt 1.185 g (91 %) rohes 3.4.6-Triphenyl-pyridazin (Xd) erhalten werden, Schmp. 170–172° (Lit.³⁾: 176–177°, das identisch war mit dem aus 3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin und Phenylacetylen bzw. Styrol und anschließender Oxydation mit *p*-Benzochinon erhaltenen Präparat¹⁾.

f) Mit *cis*-Propenylpropyläther zu Xb: Die Suspension von 945 mg (4.03 mMol) Diphenyltetrazin in 15 ccm Toluol wurde nach Zusatz von 6.0 ccm *cis*-Propenylpropyläther und einer Spatelspitze Hydrochinon 55 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der feste Rückstand der orangefarbenen Lösung ließ sich aus Methanol umlösen: 844 mg (85 %) rohes Xb mit Schmp. 135 bis 136°. Aus Essigester/Petroläther (40–80°) Schmp. 136.7–137.1°.

$C_{17}H_{14}N_2$ (246.3) Ber. C 82.89 H 5.73 N 11.38 Gef. C 82.75 H 5.73 N 11.42

g) Mit 1-Morpholino-cyclopenten zu XI: 1.01 g (4.30 mMol) Diphenyltetrazin reagierten in 10 ccm Toluol nach Zusatz von 2.0 ccm des Enamins exotherm unter N_2 -Freisetzung. Aus der Lösung schieden sich gelbe Kristalle aus, deren Ausbeute durch Aufarbeitung der Mutterlauge auf 1.41 g (91 %) gesteigert werden konnte. Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst; bei der Schmp.-Bestimmung spaltet die Substanz bereits Morpholin ab, bei raschem Erhitzen liegt der Schmp. bei etwa 190° (eingetaucht bei 180°).

$C_{23}H_{25}N_3O$ (359.4) Ber. C 76.85 H 7.01 N 11.69
Gef. C 76.65 H 6.96 N 11.78 Mol.-Gew. 358 (in Benzol)

UV-Spektrum: $\epsilon_{290} = 17700$ (in Dioxan).

Thermische Umwandlung von XI in XII: 492 mg des oben erhaltenen Dihydropyridazin-Derivats XI wurden 100 Stdn. in 10 ccm Toluol unter Rückfluß erhitzt. Die nahezu farblose Lösung erlaubte nach Einengen zur Trockne und Umlösen aus Äthanol die Isolierung von 80% 3.6-Diphenyl-4.5-cyclopenteno-pyridazin (XII) mit Schmp. 156.5–157.5°, identisch mit dem auf nachstehend skizzierten Weg dargestellten Präparat¹⁾: 4 Kinetikansätze (Nitrobenzollösungen, 0.057 *m* an 3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin und *p*-Benzochinon, 1.80 *m* an Cyclopenten), insgesamt 9.06 mMol Tetrazin enthaltend, wurden nach Abschluß der Stickstoffentwicklung (24 Stdn., 30°) bei 0.01 Torr von flüchtigen Bestandteilen befreit. Der feste, braune Rückstand wurde aus Äthanol umgelöst (99 %, Schmp. 144–150°) und ergab ein Analysenpräparat mit Schmp. 156.5–157.5°.

$C_{19}H_{16}N_2$ (272.3) Ber. C 83.79 H 5.92 N 10.29
Gef. C 84.06 H 6.10 N 10.24 Mol.-Gew. 271 (in Benzol)