

Joachim Firl

Konformationsanalyse von einfach ungesättigten Sechsring-Heterocyclen, I

Darstellung stereo- und stellungsisomerer Tetrahydropyridazinderivate

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 18. November 1968)

Die Darstellung einiger *cis*-3.6-disubstituierter 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine **3** wird beschrieben. Durch Behandlung mit Basen erhält man daraus die *trans*-Verbindungen **5**, nach längerer Reaktionszeit die Δ^5 -Isomeren **6**.

Für eine Reihe ungesättigter, cyclohexen-ähnlicher Heterocyclen¹⁻⁴⁾ wurde, wie für das Cyclohexen selbst, die Halbsesselkonformation als energetisch günstigste Molekülform nachgewiesen.



Relativ wenig ist bisher über die Abhängigkeit des Konformationsgleichgewichtes **B/A** von der Art des Substituenten am Ring bekannt. Zusätzlich zu den Einflüssen bei den Cyclohexanen muß hier berücksichtigt werden, daß der Einfluß schon einer einzigen Gruppe auf das Konformationsgleichgewicht von ihrer Stellung am Ring abhängt. Eine Voraussage der Konformation komplizierter Derivate scheint erst möglich, wenn die Größe der Wechselwirkungen in den einzelnen Ringpositionen abgeschätzt werden kann. Trotz einiger Ansätze^{5, 6, 7)} ist dies zur Zeit noch nicht allgemein möglich.

Wir untersuchten als erstes den Einfluß von Substituenten auf das Konformationsgleichgewicht von 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen **3**, da dieses System sowohl als Modell für die Behandlung anderer ungesättigter Heterocyclen als auch für das konformative Verhalten von *N*-acylierten Stickstoff-Heterocyclen geeignet schien. In dieser Mitteilung wird die Darstellung, in der folgenden die Konformationsanalyse solcher Verbindungen beschrieben.

¹⁾ J. C. Breliere und J. M. Lehn, Chem. Commun. **1965**, 426.

²⁾ A. H. Beckett, A. F. Casy und M. A. Iorio, Tetrahedron [London] **22**, 2745 (1966).

³⁾ A. F. Casy, A. H. Beckett, M. A. Iorio und H. Z. Youssef, Tetrahedron [London] **22**, 3387 (1966).

⁴⁾ A. R. Dunn, I. McMillan und R. J. Stoodly, Tetrahedron [London] **24**, 2985 (1968).

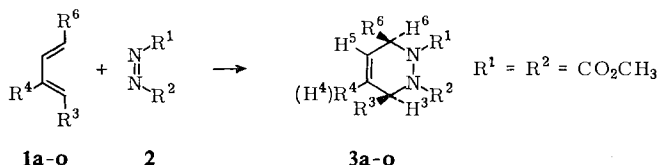
⁵⁾ E. W. Garbisch jr., J. org. Chemistry **27**, 4249 (1962).

⁶⁾ F. Johnson und S. K. Malhotra, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5492 (1965).

⁷⁾ S. K. Malhotra und F. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5493 (1965).

1. Addition von Azodicarbonsäure-dimethylester (2) an die Butadiene 1

Die 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine **3** wurden auf bekannte Weise^{8,9} durch Addition von Azodicarbonsäure-dimethylester (**2**) an *trans*-1-mono- bzw. *trans,trans*-1.4-disubstituierte Diene **1a–o** erhalten.



	R ³	R ⁴	R ⁶		R ³	R ⁴	R ⁶
a	H	H	CO ₂ CH ₃	i	CH ₃	H	C ₂ H ₅
b	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	j	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃
c	CH ₃	Br	CO ₂ CH ₃	k	C ₆ H ₅	H	COCH ₃
d	CH ₃	H	CN	l	C ₆ H ₅	H	CN
e	CH ₃	H	Pyridyl-(2)	m	C ₆ H ₅	H	CH ₃
f	CH ₃	H	CH ₂ OH	n	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅
g	CH ₃	H	CH ₂ OCOCH ₃	o	C ₆ H ₅	H	CH(CH ₃) ₂
h	CH ₃	H	CH(OCH ₃) ₂				

Die Adduktbildung verläuft in siedendem Benzol ohne wesentliche Nebenreaktionen, wobei sich das Addukt **3g** schneller als **3b** und **3m** bildet und diese wieder leichter als **3j**. Offenbar nimmt also wie bei anderen Diensynthesen die Reaktivität der Dien-Komponente mit steigendem Acceptorcharakter der Substituenten ab^{10,11}.

Die Konstitution der Verbindungen **3** als 1:1-Addukte ergibt sich aus der Elementaranalyse und den Spektren^{11a}. Nachdem das *cis*-Additionsprinzip auch für die Diensynthese mit Azoverbindungen gilt^{12–14}, kann die *cis*-Konfiguration der Addukte vorausgesetzt werden. In einigen Fällen läßt sich der Grad der Stereoselektivität angeben. Im Reaktionsgemisch der Adduktbildung von **3b**, **c**, **d**, **j** und **l** fehlen im NMR-Spektrum die Signale der *trans*-Isomeren **5** (vgl. Abschnitt 2): der Anteil der *trans*-Isomeren muß hier unter 5% liegen.

Merkliche Mengen des *trans*-Isomeren finden sich dagegen im Rohprodukt von **3e** und **k**.

Da nach Reaktionsende weiteres Erhitzen der Rohprodukte den Anteil der *trans*-Verbindung erhöht und diese nur dort beobachtet wird, wo einerseits der Acceptorcharakter von R⁶ die Addition erschwert, andererseits aber die Acidität von H⁶ erhöht, entsteht das *trans*-Isomere wahrscheinlich durch Isomerisierung des *cis*-Adduktes nach dessen Bildung.

⁸⁾ Yu. A. Arbuzov, Russian Chem. Reviews **1964**, 407, C. A. **61**, 13141d (1964).

⁹⁾ J. Hamer, 1.4-Cycloaddition Reactions, S. 143 ff, Academic Press, New York 1965.

¹⁰⁾ J. Sauer, Angew. Chem. **78**, 233 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 211 (1966).

¹¹⁾ G. Kresze, J. Firl, H. Zimmer und U. Wollnik, Tetrahedron [London] **20**, 1605 (1964).

^{11a)} J. Firl, Chem. Ber. **102**, 2177 (1969), nachstehend.

¹²⁾ R. Daniels und K. A. Rosemann, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 1335.

¹³⁾ J. E. Anderson und J. M. Lehn, Tetrahedron [London] **24**, 137 (1966).

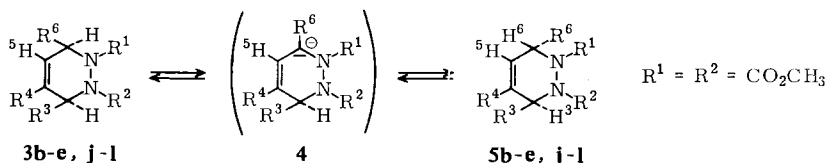
¹⁴⁾ B. H. Korsch und N. V. Riggs, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 5897.

2. Reaktion der 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine **3** mit Basen

Das 3*r*,6*c*-Diphenyl-1.2-bis-äthoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazin wird bei Behandlung mit äthanolischer KOH-Lösung zunächst zur *trans*-Verbindung epimerisiert und geht schließlich in das Δ^5 -Isomere über¹⁴⁾.

Analoge Umwandlungen erleiden die acceptorsubstituierten Addukte **3** unter wesentlich milderen Bedingungen. Aus den *cis*-Verbindungen **3** erhält man in einem protischen Lösungsmittel mit Basen wie Trimethylamin schon bei Raumtemperatur die Epimeren **5**. Elementaranalyse, IR-Spektrum (im Valenzschwingungsgebiet treten keine wesentlichen Änderungen der Bandenlage ein) und NMR-Spektrum (neben den Substituentensignalen werden wieder die Signale für zwei Olefin- und zwei Methinprotonen beobachtet)^{11a)} bestätigen die Struktur.

Wird die Reaktion in CD₃OD ausgeführt, so fehlt im NMR-Spektrum des *trans*-Produktes das Signal des zum Acceptorsubstituenten geminalen Protons: die Epimerisierung erfolgt über das Carbanion **4**.



	R ³	R ⁴	R ⁶
b	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
c	CH ₃	Br	CO ₂ CH ₃
d	CH ₃	H	CN
e	CH ₃	H	Pyridyl-(2)
j	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃
k	C ₆ H ₅	H	COCH ₃
l	C ₆ H ₅	H	CN

Die chemischen Verschiebungen der Substituenten-H-Atome der *cis*- und der *trans*-Verbindungen (Tab. 1) unterscheiden sich deutlich. Dadurch können in Gemischen die Anteile beider Isomeren bestimmt werden. Die Nachweisgrenze beträgt etwa 5%.

Das Epimerisierungsgleichgewicht **3** \rightleftharpoons **5** liegt in allen Fällen auf Seiten des *trans*-Isomeren **5**. Die Umwandlungsgeschwindigkeit ist schon bei geringen Basenkonzentrationen (0.005 *m* methanolischer Trimethylamin-Lösung bei **3d**) außerordentlich hoch, hängt jedoch stark vom Acceptorcharakter von R⁶ ab. Der Substituenteneinfluß läßt sich grob aus den Halbwertszeiten abschätzen, die in der Reihenfolge **3d** \rightleftharpoons **5d** (22 Min., 0.005 *m* Trimethylamin), **3b** \rightleftharpoons **5b** (26 Min., 0.05 *m* Trimethylamin), **3e** \rightleftharpoons **5e** (\geq 5 Tage, 0.5 *m* Trimethylamin) zunehmen.

Auch die Lage des Epimerisierungsgleichgewichtes wird erwartungsgemäß von den Substituenten bestimmt: im Fall von **3d** \rightleftharpoons **5d**, **3e** \rightleftharpoons **5e** und **3l** \rightleftharpoons **5l** liegt das Gleichgewicht völlig auf Seiten der *trans*-Verbindungen, bei **3b** \rightleftharpoons **5b** läßt sich eine Gleich-

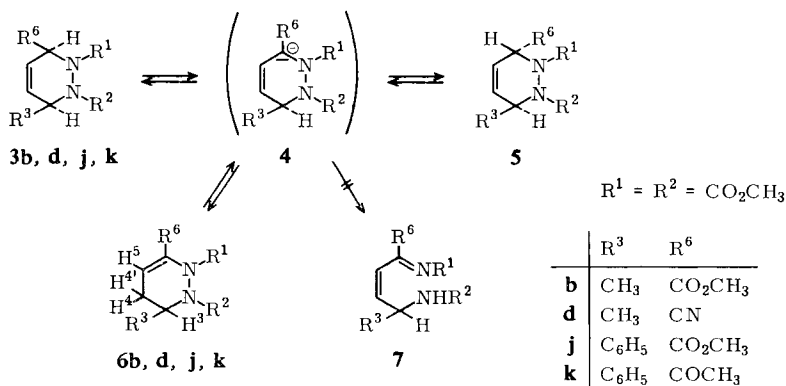
gewichtskonstante K von 18 ± 2 ermitteln. In der gleichen Größenordnung ($K \approx 20$) liegt sie bei $3\mathbf{k} \rightleftharpoons 5\mathbf{k}$; hier wird jedoch die Einstellung des Gleichgewichts durch die beginnende Bildung des Δ^5 -Isomeren $6\mathbf{k}$ gestört.

Tab. 1. Chemische Verschiebung der NMR-Signale (δ -Werte in ppm) von R^3 , 1- und 2- CO_2CH_3 in den *cis*- bzw. *trans*-Tetrahydropyridazinen 3 bzw. 5 (in CDCl_3 , TMS als innerer Standard)

Verb.	R^3	1- und 2- CO_2CH_3	
3b	CH_3	1.45	3.77, 3.80
5b		1.23	3.76, 3.83
3c	CH_3	1.58	3.83, 3.83
5c		1.37	3.77, 3.83
3d	CH_3	1.38/1.65 ^{a)}	3.77, 3.84
5d		1.27	3.85, 3.85
3e	CH_3	1.52/1.57 ^{a)}	3.79/3.63, 3.59/3.83 ^{a)}
5e		1.28	3.30, 3.82
3j	C_6H_5	7.28–7.65	3.78, 3.54
5j		7.40	3.83, 3.17
3k	C_6H_5	7.09–7.59	3.81/3.63, 3.55/3.81 ^{a)}
5k		7.40	3.82, 3.17
3l	C_6H_5	7.36	3.86/3.64, 3.61/3.86 ^{a)}
5l		7.30	3.85, 3.24

^{a)} Signale beider Konformeren ^{11a)}.

Die 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^5 -tetrahydropyridazine 6 erhält man in reiner Form, wenn die Verbindungen 3 oder 5 längere Zeit mit Basen behandelt werden.



Die Konstitution der Verbindungen 6 ergibt sich aus der Elementaranalyse und den spektralen Daten. Die $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung der Methoxycarbonylgruppe (R^6) von $6\mathbf{j}$ findet sich bei kleineren Wellenzahlen ($1695/\text{cm}$) als bei $3\mathbf{j}$ und $5\mathbf{j}$ ($1740/\text{cm}$), außerdem erhöht sich die Intensität der $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung ($6\mathbf{j}$; $1642/\text{cm}$): beides spricht für eine Konjugation der Doppelbindung mit der Carbonylgruppe des 6-ständigen Substituenten. Im NMR-Spektrum beobachtet man bei $6\mathbf{b}$, $6\mathbf{d}$, $6\mathbf{j}$, $6\mathbf{k}$ neben

dem Triplett des olefinischen Protons H⁵ bei niedrigstem Feld und dem Multiplett von H³ das durch Kopplung mit beiden Protonen aufgespaltene AB-System der 4-Methylengruppe bei 2.0–2.7 ppm.

Bemerkenswert ist, daß, im Gegensatz zu den analog substituierten 3.6-Dihydro-1.2-oxazinen¹⁵⁾, bei den untersuchten Tetrahydropyridazinderivaten das intermediäre Carbanion **4** nicht unter Ringspaltung in ein offenkettiges Produkt **7** übergeht. Vielleicht ist dieses abweichende Verhalten auf die *N*-Acylgruppen zurückzuführen: 2.3.4.7-Tetrahydro-1*H*-1.2-diazepinon-(4)-Derivate¹⁶⁾ erleiden eine den Oxazinen ähnliche Spaltung der N–N-Bindung.

Ich danke der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die großzügige Unterstützung, Herrn Prof. *G. Kresze* für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die *trans*-1-mono- bzw. *trans.trans*-1.4-disubstituierten 1.3-Diene **1a–o** wurden nach bekannten Verfahren hergestellt: Butadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-methylester (**1a**)¹⁷⁾ durch Veresterung der Säure¹⁸⁾; Sorbinsäure-methylester (**1b**)¹⁸⁾; γ -Brom-sorbinsäure-methylester (**1c**)¹⁹⁾; 1-[Pyridyl-(2)]-pentadien-(1.3) (**1e**)²⁰⁾; Hexadien-(2.4)-ol-(1) (**1f**)²¹⁾; Hexadien-(2.4)-yl-acetat (**1g**) (Sdp.₁₂ 77°) durch Acetylierung von **1f** mit Acetanhydrid/Pyridin; Sorbin-aldehyd-dimethylacetal (**1h**)²²⁾; 4-Phenyl-butadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-methylester (**1j**)²³⁾; Cinnamylidenaceton **1k**²⁴⁾; 1-Phenyl-pentadien-(1.3) (**1m**), 1-Phenyl-hexadien-(1.3) (**1n**), 1-Phenyl-5-methyl-hexadien-(1.3) (**1o**)^{25,26)}; Heptadien-(2.4) (**1i**)²⁷⁾; Sorbinsäurenitril (**1d**) und 4-Phenyl-butadien-(1.3)-carbonitril-(1) (**1l**) wurden aus den Carbonsäureamiden²⁸⁾ hergestellt.

1) Addukte **3** aus den Dienen **1a–o** und Azodicarbonsäure-dimylester (**2**)

6*c*-Methyl-3*r*-phenyl-1.2-bis-methoxycarbonyl-*A*⁴-tetrahydropyridazin (**3m**): 7.20 g (50 mMol) 1-Phenyl-pentadien-(1.3) (**1m**) werden in 50 ccm Benzol mit 7.30 g (50 mMol) **2** bis zur Entfärbung (26 Stdn.) unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Anreiben mit Methanol kristallisiert der Rückstand: 10.45 g (72%), Schmp. (Methanol) 113°.

C₁₅H₁₈N₂O₄ (290.3) Ber. C 62.06 H 6.25 N 9.65 Gef. C 61.78 H 6.28 N 9.70

Analog werden **3a–l**, **n**, **o** gewonnen (Tab. 2). Die Reaktionszeit bei **3g** beträgt 2 Stdn., bei **3b** 24 Stdn. und bei **3j** 12 Tage. Nicht kristallisierende Addukte werden durch Vakuumdestillation gereinigt. **3k** konnte nicht fest erhalten werden, bei allen Reinigungsversuchen erfolgte Isomerisierung zu **5k**.

¹⁵⁾ *J. Firl* und *G. Kresze*, Chem. Ber. **99**, 3695 (1964).

¹⁶⁾ *R. L. Wineholt*, *E. Wyss* und *J. R. Moore*, J. org. Chemistry **31**, 48 (1966).

¹⁷⁾ *K. Alder*, *M. Schuhmacher* und *O. Wolff*, Liebigs Ann. Chem. **564**, 91 (1949).

¹⁸⁾ *D. H. Wheeler*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3468 (1948).

¹⁹⁾ *E. H. Farmer* und *A. T. Healey*, J. chem. Soc. [London] **1927**, 1060.

²⁰⁾ *E. Proft* und *H. Linke*, Chem. Ber. **93**, 2591 (1960).

²¹⁾ *R. F. Nystrom* und *W. G. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2548 (1947).

²²⁾ *I. N. Nazarov*, *I. I. Nazarova* und *I. V. Torgov*, Doklady Akad. Nauk. SSSR **122**, 82 (1958), C. A. **53**, 1123f (1959).

²³⁾ *A. Riedel*, Liebigs Ann. Chem. **361**, 99 (1908).

²⁴⁾ *L. Diehl* und *A. Einhorn*, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 2320 (1885).

²⁵⁾ *A. Klages*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1768 (1907).

²⁶⁾ *K. Alder* und *M. Schuhmacher*, Liebigs Ann. Chem. **571**, 122 (1951).

²⁷⁾ *K. Alder* und *W. Vogt*, ebenda **571**, 137 (1951).

²⁸⁾ *C. R. Stephens*, *E. J. Bianco* und *F. J. Pilgrim*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1701 (1955).

Tab. 2. Addukte **3** aus Azodicarbonsäure-dimethylester (**2**) und Dienen **1**

	- Δ^4 -tetrahydro- pyridazin	Sdp./Torr	Schmp. (Lösungsmittel)	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
						C	H	N
3a	1,2,3-Tris-methoxy- carbonyl-	—	102° (Isopropyl- alkohol)	86	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₆ (258.2)	Ber. 46.51 Gef. 46.48	5.46 5.46	10.85 10.68
3b	3 <i>r</i> -Methyl-1,2,6 <i>c</i> -tris- methoxycarbonyl-	126°/0.1	59°	91	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₆ (272.3)	Ber. 48.53 Gef. 48.62	5.92 5.96	10.29 10.20
3c	4-Brom-3 <i>r</i> -methyl-1,2,6 <i>c</i> - tris-methoxycarbonyl-	—	99° (Äthanol)	72	C ₁₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₆ (350.2)	Ber. 37.73 Gef. 37.78	4.32 4.41	8.00 8.01
3d	3 <i>r</i> -Methyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-6 <i>c</i> -cyan-	—	89° (Isopropyl- alkohol)	71	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ (239.2)	Ber. 50.21 Gef. 50.21	5.48 5.60	17.56 17.74
3e	3 <i>r</i> -Methyl-1,2-bis- methoxycarbonyl- 6 <i>c</i> -[pyridyl-(2)]-	—	87° (Essigester/ Hexan)	54	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ (291.3)	Ber. 57.72 Gef. 57.79	5.88 6.01	14.42 14.35
3f	3 <i>r</i> -Methyl-6 <i>c</i> -hydroxy- methyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-	126°/0.1	—	82	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ (244.2)	Ber. 49.18 Gef. 48.84	6.60 6.61	11.47 10.96
3g	3 <i>r</i> -Methyl-6 <i>c</i> -acetoxy- methyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-	125°/0.05	—	73	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₆ (286.3)	Ber. 50.35 Gef. 49.97	6.34 6.36	9.79 9.84
3h	3 <i>r</i> -Methyl-6 <i>c</i> -dimethoxy- methyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-	129°/0.05	—	65	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₆ (288.3)	Ber. 49.99 Gef. 49.64	6.99 6.91	9.72 9.59
3j	3 <i>r</i> -Phenyl-1,2,6 <i>c</i> -tris- methoxycarbonyl-	—	90° (Äthanol)	83	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆ (334.3)	Ber. 57.48 Gef. 57.28	5.43 5.55	8.38 8.36
3l	3 <i>r</i> -Phenyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-6 <i>c</i> -cyan-	—	106° (Äthanol)	64	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ (301.3)	Ber. 59.80 Gef. 59.82	5.02 5.20	13.95 13.96
3n	6 <i>c</i> -Äthyl-3 <i>r</i> -phenyl-1,2- bis-methoxycarbonyl-	—	135° (Isopropyl- alkohol)	71	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ (304.3)	Ber. 63.14 Gef. 63.27	6.62 6.50	9.20 9.07
3o	6 <i>c</i> -Isopropyl-3 <i>r</i> -phenyl- 1,2-bis-methoxycarbonyl-	—	147° (Äthanol)	72	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ (318.4)	Ber. 64.13 Gef. 64.21	6.97 7.05	8.80 8.87

Das Dien **1i** enthielt ca. 30% 1-Propyl-butadien-(1.3). Es wurde analog **1m** mit **2** umgesetzt und die beiden Addukte nach Destillation (Sdp._{0.3} 109°) mittels präparativer Gaschromatographie getrennt. Man erhielt 3*r*-Methyl-6*c*-äthyl-1,2-bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydro-pyridazin (**3i**) als zähes Öl.

C₁₁H₁₈N₂O₄ (242.3) Ber. C 54.53 H 7.49 N 11.56 Gef. C 54.34 H 7.55 N 11.50

2) *Isomerisierung der Pyridazine 3 zu den trans-3,6-disubstituierten 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen 5*

3*r*-Methyl-1,2-bis-methoxycarbonyl-6*c*-cyan- Δ^4 -tetrahydropyridazin (**5d**): 2.39 g (10 mMol) **3d** werden mit 10 ccm 0.01 *m* methanol. Trimethylamin-Lösung versetzt und unter Rühren solange tropfenweise Methylenchlorid zugegeben, bis alles gelöst ist. Man läßt 20 Min. stehen, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert aus Isopropylalkohol/Hexan um. Ausb. 1.42 g (59%), Schmp. 90°.

C₁₀H₁₃N₃O₄ (239.2) Ber. C 50.21 H 5.48 N 17.56 Gef. C 50.46 H 5.60 N 17.53

5b, c, j—**l** werden analog erhalten. Änderungen in der Basenkonzentration sind in Tab. 3 angegeben.

3e wurde analog **3d** in **5e** übergeführt. Als Lösungsmittel wurde eine 1 *m* Lösung von *Morpholin* in Methanol verwendet und 27 Stdn. auf 65° gehalten. **5e**, ein zähes Öl, konnte nicht analysenrein gewonnen werden und ist nur durch das NMR-Spektrum charakterisiert:

	H ⁶ , H ⁵ , H ⁴	H ³	3-CH ₃	1-CO ₂ CH ₃	2-CO ₂ CH ₃
(ppm)	5.85—6.16	4.82	1.28	3.82	3.30

Tab. 3. *trans*-3,6-disubstituierte 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine **5**

Δ^4 -tetrahydro- pyridazin	Schmp. *)	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	Konz. (CH ₃) ₃ N (m)	Reakt.-Zeit (Min.)
5b 3 <i>r</i> -Methyl-1,2,6 <i>r</i> -tris- methoxycarbonyl-	74°	72	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₆ (272.2)	Ber. 48.53 Gef. 48.57	5.92 5.90	10.29 10.19	0.1	60
5c 4-Brom-3 <i>r</i> -methyl-1,2,6 <i>r</i> - tris-methoxycarbonyl-	74°	52	C ₁₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₆ (350.2)	Ber. 37.73 Gef. 37.82	4.32 4.39	8.00 7.94	0.1	60
5j 3 <i>r</i> -Phenyl-1,2,6 <i>r</i> -tris- methoxycarbonyl-	86°	82	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆ (334.3)	Ber. 57.48 Gef. 57.58	5.43 5.45	8.38 8.32	0.1	90
5k 3 <i>r</i> -Phenyl-6 <i>r</i> -acetyl- 1,2-bis-methoxycarbonyl-	121°	63	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ (318.3)	Ber. 60.37 Gef. 60.03	5.70 5.72	8.80 8.75	0.01	30
5l 3 <i>r</i> -Phenyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-6 <i>r</i> -cyan-	132°	65	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ (301.3)	Ber. 59.80 Gef. 59.71	5.02 5.04	13.95 14.02	0.01	30

*) Aus Methanol.

Tab. 4. 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^5 -tetrahydropyridazine **6**

Δ^5 -tetrahydro- pyridazin	Sdp./Torr	Schmp. (Lösungsmittel)	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	Reakt.-Zeit (Stdn.)
6b 3-Methyl-1,2,6-tris- methoxycarbonyl-	118°/0.1	—	69	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₆ (272.2)	Ber. 48.53 Gef. 48.85	5.92 6.12	10.29 10.34	36
6j 3-Phenyl-1,2,6-tris- methoxycarbonyl-	—	105° (Äthanol)	84	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆ (334.3)	Ber. 57.48 Gef. 57.38	5.43 5.28	8.38 8.51	36
6k 3-Phenyl-6-acetyl-1,2-bis- methoxycarbonyl-	—	92° (Methanol)	63	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ (318.3)	Ber. 60.37 Gef. 60.64	5.70 5.85	8.80 8.72	20

Bestimmung der Halbwertszeiten: 1 mMol **3d**, **3b** bzw. **3e** wurden in 0.50 ccm Methylenchlorid gelöst, mit 0.50 ccm 0.01, 0.1 bzw. 1.0 *m* methanol. *Trimethylamin*-Lösung versetzt und der Reaktionsablauf NMR-spektroskopisch anhand der Intensitätsänderung der Methyl-dubletts der *cis*- und der *trans*-Verbindung verfolgt. Halber Umsatz war bei **3d** nach 22 Min., bei **3b** nach 26 Min. erreicht. Dagegen war **3e** nach 5 Tagen erst zu 9% in die *trans*-Verbindung übergegangen.

Zur Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten der Reaktion **3b** \rightleftharpoons **5b** wurden 270 mg (1 mMol) **3b** bzw. 270 mg (1 mMol) **5b** in jeweils 1.0 ccm 0.1 *m* methanol. *Trimethylamin*-Lösung gelöst und die Gleichgewichtskonzentration beider Verbindungen anhand der Methyl-dubletts bei 1.45 ppm (**3b**) und 1.23 ppm (**5b**) durch Integration bzw. Auswiegen der ausgeschnittenen Signale bestimmt.

3) 3,6-Disubstituierte 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^5 -tetrahydropyridazine (6)

3-Methyl-1,2-bis-methoxycarbonyl-6-cyan- Δ^5 -tetrahydropyridazin (6d): 4.78 g (20 mMol) **3d** werden unter Rühren mit 20 ccm 1 *m* methanol. *Trimethylamin*-Lösung versetzt und tropfenweise Methylenchlorid zugegeben, bis alles gelöst ist. Man läßt 15 Stdn. stehen, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 3.20 g (69%), Schmp. 89°.

$C_{10}H_{13}N_3O_4$ (239.2) Ber. C 50.21 H 5.48 N 17.56 Gef. C 50.46 H 5.60 N 17.53

Analog wurden **6b**, **j**, **k** erhalten.

Tab. 5. Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm) der Verbindungen **6**, in $CDCl_3$, TMS als innerer Standard^{a)}

	H ³	H ⁴	H ^{4'}	H ⁵	R ³	R ⁶	2-CO ₂ CH ₃	1-CO ₂ CH ₃
6b	4.71 qui	1.95 o	2.68 o	6.20 t	CH ₃ 1.20, d	CO ₂ CH ₃ 3.78 ^{b)} , s		3.81 ^{b)} s
6d	4.76 qui	2.02 o	2.70 o	6.18 t	CH ₃ 1.18, d	(CN)	3.76 ^{b)} s	3.85 ^{b)} s
6j	5.72 q	2.72 m		6.55 t	C ₆ H ₅ 7.33, s	CO ₂ CH ₃ 3.80, s	3.83 s	3.19 s
6k	5.75 q	2.72 m		6.40 t	C ₆ H ₅ 7.40, s	COCH ₃ 2.30, s	3.90 s	3.22 s

^{a)} Auswertung nach erster Ordnung.

^{b)} Versuchsweise Zuordnung; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, o = Octett.

[529/68]