

Joachim Firl

Konformationsanalyse von einfach ungesättigten Sechsring-Heterocyclen, II¹⁾

Konformationsanalyse von 3.6-unsymmetrisch disubstituierten Δ^4 -Tetrahydropyridazinderivaten*)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 18. November 1968)

Die Konformationsgleichgewichte einer Reihe von 3-mono- und *cis*- bzw. *trans*-3.6-disubstituierten 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen **1** und **2** werden NMR-spektroskopisch bestimmt. Aus der Gleichgewichtslage ergibt sich, daß die pseudoaxiale Stellung der Substituenten energetisch günstiger ist als die pseudoäquatoriale. Die freien Enthalpiedifferenzen $-\Delta G_R^0$ zwischen beiden Stellungen werden für einige Substituenten ermittelt. Die Größe von $-\Delta G_R^0$ wird hauptsächlich von der starken Destabilisierung der pseudoäquatorialen Lage einer Gruppe durch Wechselwirkung mit der benachbarten *N*-Acyl-Gruppe bestimmt. Die Größe des „Amideffektes“ an diesen Tetrahydropyridazinen läßt allgemein eine Begünstigung der axialen Konformation für 2-substituierte *N*-acylierte Heterocyclen erwarten.

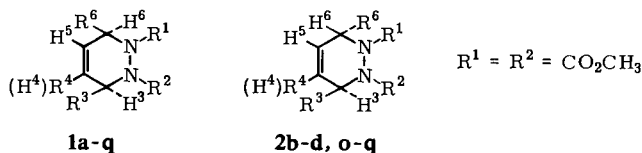
Die innermolekulare Beweglichkeit von 1.2-Diacyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen wurde mehrfach an symmetrisch substituierten Verbindungen untersucht^{2–10)}. Dabei wurde NMR-spektroskopisch festgestellt, daß sowohl die Ringinversion^{2–10)} ($\Delta G^\ddagger = 18$ bis 21 kcal) wie auch die Rotation um die Amidbindung^{5,7–10)} ($\Delta G^\ddagger = 13–15$ kcal) stark behindert ist. Die für Sechsringe außerordentlich hohe Energiebarriere für die Ringinversion führte man auf die sterische Hinderung der im Übergangszustand in ekliptische Stellung geratenden *N*-Acylgruppen zurück. Ähnliche Wechselwirkungen destabilisieren die Halbwannenform gegenüber der Halbsesselkonformation^{2,5,6,8–10)}. Der Ring liegt daher ausschließlich in der Halbsesselkonformation^{2–10)} vor.

*) Vorgetragen auf der Deutschen Chemiedozententagung April 1968 in Hamburg.

- 1) I. Mitteil.: J. Firl, Chem. Ber. 102, 2169 (1969), vorstehend.
- 2) J. C. Breliere und J. M. Lehn, Chem. Commun. 1965, 426.
- 3) C. H. Bushweller, Chem. Commun. 1966, 80; R. Daniels und K. A. Roseman, ebenda 1966, 429.
- 4) B. J. Price, R. V. Smallman und I. O. Sutherland, Chem. Commun. 1966, 319.
- 5) B. J. Price, I. O. Sutherland und F. G. Williamson, Tetrahedron [London] 22, 3477 (1966).
- 6) R. Daniels und K. A. Roseman, Tetrahedron Letters [London] 1966, 1335.
- 7) B. H. Korsch und N. V. Riggs, Tetrahedron Letters [London] 1966, 5897.
- 8) J. E. Anderson und J. M. Lehn, Bull. Soc. chim. France 1966, 2402.
- 9) J. E. Anderson und J. M. Lehn, Tetrahedron [London] 24, 123 (1968).
- 10) J. E. Anderson und J. M. Lehn, Tetrahedron [London] 24, 137 (1968).

Einige α -substituierte *N*-acylierte Stickstoffheterocyclen wie das 2-Methyl-1-acetyl-piperidin¹¹⁾ und das 1-Acetyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinaldin¹²⁾ bevorzugen, entgegen der Erwartung, die Konformation mit axialem α -Substituenten. *Paulsen*¹³⁾ führte dies auf eine Destabilisierung der äquatorialen Konformation durch sterische Wechselwirkung des α -Substituenten mit dem *N*-Acyrest zurück, weitgehend ebene Anordnung der Bindungen am N-Atom vorausgesetzt. *Johnson* hat diesen Effekt als Sonderfall des A^(1,3)strain¹⁴⁾ (Wechselwirkung einer semicyclischen Doppelbindung mit den Ringsubstituenten) diskutiert und auf seine mögliche Allgemeingültigkeit hingewiesen. Nachdem auch die N—CO-Bindungen der 1.2-Bis-alkoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine partiellen Doppelbindungscharakter besitzen⁹⁾, sollte der geschilderte Effekt auch hier das Konformationsgleichgewicht beeinflussen. Einen Hinweis bietet die Feststellung, daß das 3*r*.6*t*-Diphenyl-1.2-bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazin die bis-axiale Konformation bevorzugt⁷⁾.

Uns schien das System geeignet, die Größe des Effektes für verschiedene Substituenten abzuschätzen. Wir haben daher an den *cis*- bzw. *trans*-3,6-disubstituierten 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen **1** und **2** den Substituenteneinfluß auf das Konformationsgleichgewicht untersucht.



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

Die Synthese der Verbindungen wurde in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben; **1f** und **k** sind bekannt⁶⁾.

1. Bestimmung der Konformation

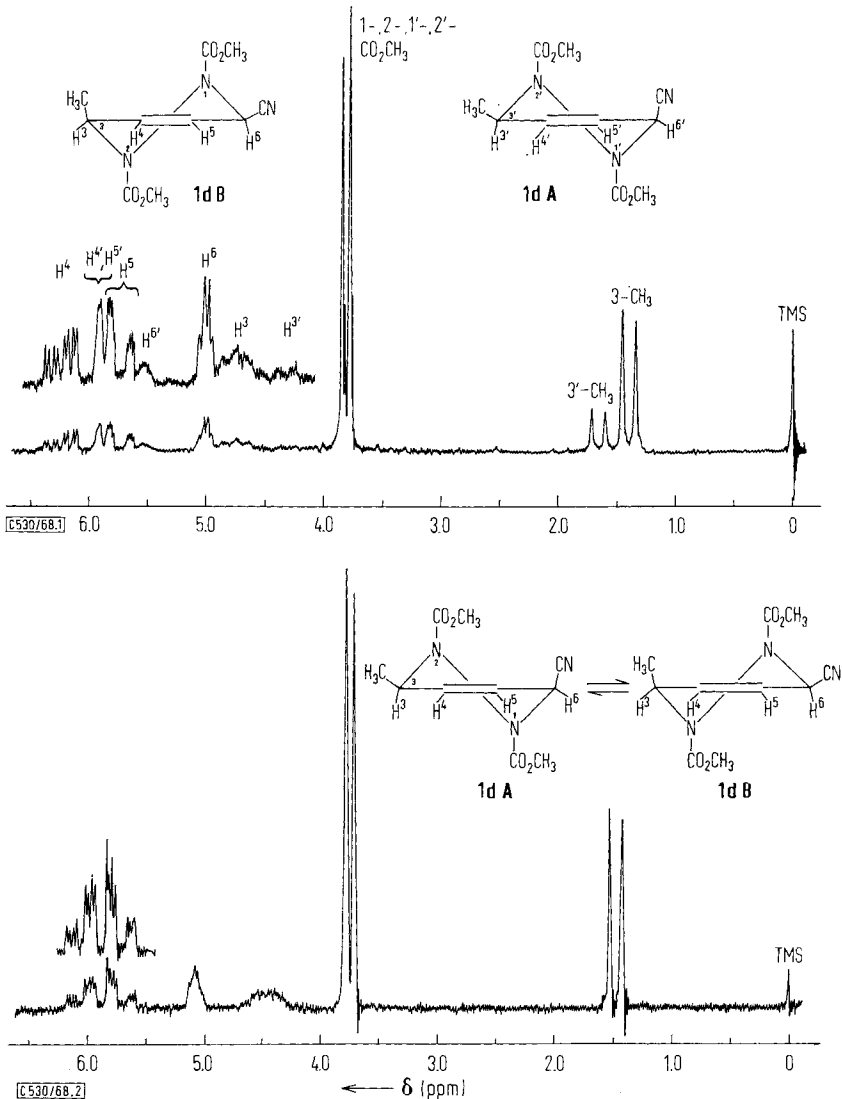
Die Konformationsanalyse dieser Verbindungen kann NMR-spektroskopisch durchgeführt werden.

¹¹⁾ *H. Paulsen* und *K. Todt*, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

¹²⁾ *V. Nagarajan*, *M. D. Nair* und *P. M. Pillai*, Tetrahedron [London] **23**, 1683 (1967).

¹³⁾ *H. Paulsen*, *K. Todt* und *H. Ripperger*, Chem. Ber. **101**, 3365 (1968).

¹⁴⁾ *F. Johnson*, Chem. Reviews **68**, 375 (1968).

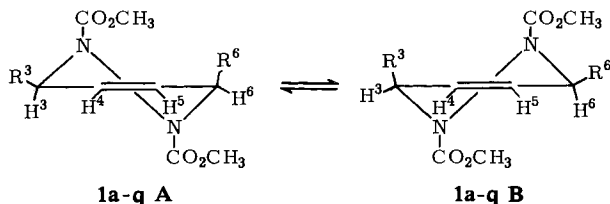


Abbild. 1 (oben). NMR-Spektrum (60 MHz) von 3*r*-Methyl-1,2-bis-methoxycarbonyl-6-cyan- Δ^4 -tetrahydropyridazin (**1d**) in CDCl_3 bei 27°, TMS als innerer Standard

Abbild. 2 (unten). NMR-Spektrum von **1d** bei 143° in CDBr_3 , TMS als innerer Standard

Im Normaltemperaturspektrum von **1d** (Abbild. 1) treten die Signale der Ring- und Substituenten-H-Atome zweifach, jedoch mit ungleicher Intensität auf. Bei Temperaturerhöhung vereinfacht sich das Spektrum: die Resonanzen entsprechender Protonen fallen zu einem Signal mit gemittelter chemischer Verschiebung zusammen (Abbild. 2). Beim Abkühlen wird wieder das ursprüngliche Bild beobachtet. Demnach muß die Duplizität der Signale im Raumtemperaturspektrum von zwei verschiedenen Molekül-

formen herrühren, die erst bei erhöhter Temperatur schnell (auf der NMR-Zeitskala) ineinander übergehen. Welcher der beiden Prozesse — Ringinversion oder Rotation um die Amidbindung — die Verdopplung verursacht, läßt sich anhand der Kopplungskonstanten der Ringprotonen klären: nur wenn es sich um eine Überlagerung der Spektren der beiden Konformeren **A** und **B** handelt, sollte die Kopplung der Protonen H^3 und H^6 in beiden Formen verschieden sein.



Dies ist erfüllt. Im 100 MHz-Spektrum von **1e** ($R^3 = CH_3$, $R^6 = \text{Pyridyl-(2)}$) können die Kopplungskonstanten beider Formen **1e** und **1e'** mit Hilfe der Doppelresonanz nach 1. Ordnung bestimmt werden:

	$J_{3,4}$	$J_{3,5}$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}$
1e	2.0	1.8	1.5	4.9
1e'	4.7	1.3	1.8	2.0

Die Duplizität der Signale wird danach durch Überlagerung der Spektren der beiden Konformeren verursacht. Erst bei Temperaturen unter 0° tritt eine weitere Komplizierung der Spektren ein, welche wohl auf die behinderte Rotation um die Amidbindung zurückzuführen ist. Hierauf soll in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden. Variation der Substituenten R^3 und R^6 hat also erwartungsgemäß keinen wesentlichen Einfluß auf die innermolekulare Beweglichkeit des untersuchten Systems.

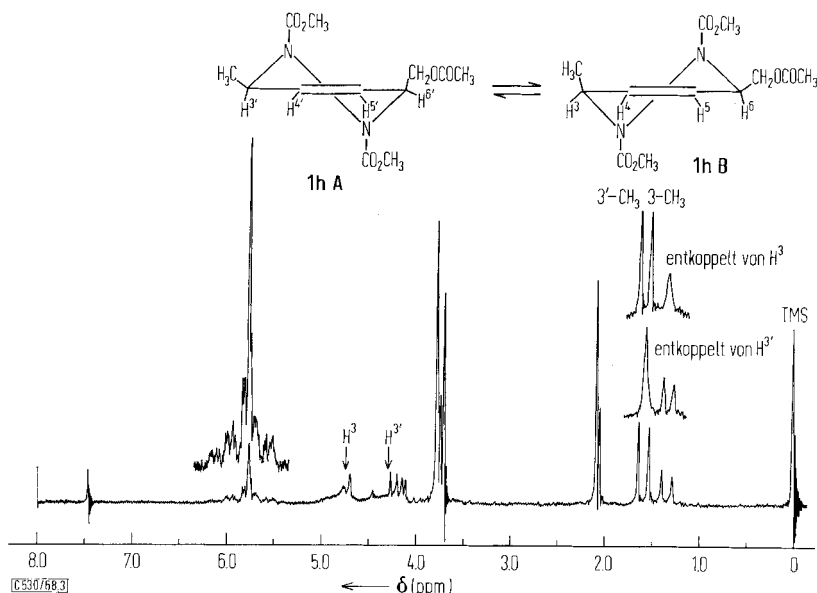
Aus der relativen Größe der Kopplungskonstanten ergibt sich dann die Zuordnung, welche Signalgruppe die Konformation **A** bzw. **B** repräsentiert: H^3 schließt im Konformeren **B** mit der Ebene der olefinischen Protonen H^4 und H^5 einen kleineren Diederwinkel ein als im Konformeren **A**. Daher sollte im Konformeren **B** die vicinale Kopplung $J_{3,4}$ größer (ca. 5 Hz) sein als im Konformeren **A** ($J_{3,4}$ ca. 2 Hz). Das Gegenteil gilt für $J_{5,6}$. Demnach sind die Signale von **1e** dem Konformeren **A**, die von **1e'** dem Konformeren **B** zuzuordnen. Analog erfolgt die Identifizierung der Konformeren bei den Pyridazinen **1b**, **c**, **d**, **m**, **n**, **p** und **q**. Bei diesen Verbindungen kann das ABRX-Spektrum der Ringprotonen (vgl. Abbild. 1) für das überwiegende Konformere in guter Näherung nach 1. Ordnung analysiert werden. Aus der Größe der Kopplungskonstanten dieses Konformeren ergibt sich dann die Zuordnung beider Signalgruppen.

Nicht immer ist jedoch diese Zuordnung durch Kopplungskonstanten möglich, da diese wegen der Komplexität der Spektren in einigen Fällen nicht zu bestimmen sind.

Hier wurden zwei andere Wege eingeschlagen:

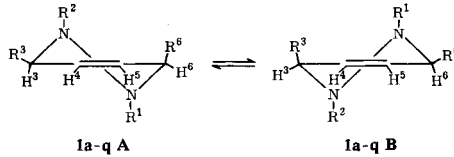
a) Bei **1a**, **1f**, **1k**, **1l** und **1o** muß die Zuordnung anhand der chemischen Verschiebung der Ringprotonen getroffen werden. Wie ein Vergleich der Spektren von **1d A** und **1d B** zeigt (vgl. Abbild. 1), absorbieren pseudoaxiale Protonen ($H^{3'}$ bzw. H^6) um etwa 0.5 ppm bei höherem Feld als pseudoäquatoriale (H^3 bzw. $H^{6'}$). Gleiches wurde auch am 1.4-Diphenyl- bzw. 1.4-Dimethyl-butadien/Azodicarbonsäure-dimethylester-Addukt festgestellt^{6,7}. Im Spektrum von **1l** z. B. liegen die Resonanzen von H^6 und $H^{6'}$ bei $\delta = 4.35$ bzw. 4.85 ppm. Das letztgenannte Signal ist dann wegen der relativ stärkeren Entschirmung dem Konformeren **A** (mit pseudoäquatorialem H^6), das andere dem Konformeren **B** zuzuordnen. Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn man die Verschiebung von H^6 bzw. $H^{6'}$ mit den entsprechenden Signalen in den Verbindungen vergleicht, welche das gleiche Strukturelement H_3C-CH besitzen und deren Konformation aus den Kopplungskonstanten bekannt ist (**1b**, **c**, **d**, **e**).

b) Die Konformeren **A** und **B** unterscheiden sich nicht nur in der Lage der Ringprotonensignale, sondern auch in der chemischen Verschiebung der Substituentenprotonen. Im Fall von **1g**, **1h**, **1i** und **1j** weist das Auftreten von zwei Dubletts für die Methylgruppe (R^3) auf ein Gemisch beider Konformeren hin (s. für **1h** in Abbild. 3).



Abbild. 3. NMR-Spektrum von 3r-Methyl-6c-acetoxymethyl-1.2-bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazin (**1h**) (60 MHz) in $CDCl_3$. TMS innerer Standard

Da sich die Resonanzen der Ringprotonen H^3 bzw. $H^{6'}$ und $H^{3'}$ bzw. H^6 hier jeweils überlappen, ist ein anderes indirektes Verfahren zur Konformationszuordnung notwendig. Durch Doppelresonanz kann gezeigt werden, daß in jedem Fall das bei höherem Feld erscheinende Methyl dublett ($\delta = 1.28$ ppm bei **1h**) mit dem relativ entschärmteneren Methinproton ($\delta H^3 = 4.8$ ppm bei **1h**) koppelt: dieses Dublett ist also dem Konformeren **B** zuzuschreiben, das andere ($\delta H^{3'} = 4.3$ ppm) der Konformation **A**. Analog sind die Spektren von **1g**, **i** und **j** zu analysieren.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm) und Kopplungskonstanten der Δ^4 -Tetrahydropyridazine 1a) 3,6-disubstituierte 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine a)

	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	R ³	R ⁶	R ¹ = CO ₂ CH ₃	R ² = CO ₂ CH ₃	Konfor- mation
1b	4.79 m	6.17 ^{b)} $J_{3,4}$ 5.0 Hz	5.60 ^{b)} $J_{5,6}$ 2.0 Hz	4.84 m	1.45 d	3.77 ^{c)} s	3.77 ^{c)} s	3.80 ^{c)} s	B
c	4.86 m	—	5.98 $J_{5,6}$ 2.3 Hz, q	4.90 m	1.58 d	3.80 ^{c)} s	3.83 ^{c)} s	3.83 ^{c)} s	B
d	4.84 m	6.24 ^{b)} $J_{3,4}$ 4.8 Hz	5.74 ^{b)} $J_{5,6}$ 2.0 Hz	5.00 q	1.38 d	— d	3.77 ^{c)} s	3.84 ^{c)} s	B
	4.30 m	—	5.90 m	5.54 m	1.65 d	— d	3.77 ^{c)} s	3.84 ^{c)} s	A
ed)	4.86 m	5.97 ^{b)} $J_{3,4}$ 4.7 Hz	5.60 ^{b)} $J_{5,6}$ 2.0 Hz	5.38 m	1.57 d	7.10–8.60 m	3.59 s	3.79 s	B
	4.37 m	5.78 ^{b)} $J_{3,4}$ 2.0 Hz	6.35 ^{b)} $J_{5,6}$ 4.9 Hz	5.95 ^{c)} m	1.52 d	7.10–8.60 m	3.83 s	3.63 s	A
g	4.8 ^{e)} m	6.00 ^{b)} $J_{3,4}$ 4.3 Hz	5.65 m	4.3 ^{e)} h)	1.28 d	3.93 ^{f)} m	3.78 s	3.78 s	B
	4.3 ^{e)} m	—	5.8 m	h)	1.56 d	3.65 ^{f)} m	3.78 s	3.78 s	A
h	4.8 ^{e)} m	6.05 ^{b,c)} $J_{3,4}$ 4.5 Hz	5.58 ^{c)} m	4.3 ^{e)} d	1.33 d	2.06 ^{g)} , 4.72 ^{f)} m	3.70 ^{c)} s	3.75 ^{c)} s	B
	4.3 ^{e)} m	—	5.75 h)	h)	1.60 d	2.08 ^{g)} , 4.18 ^{f)} m	3.72 ^{c)} s	3.76 ^{c)} h)	A
i	4.7 ^{e)} m	5.75 m	h)	h)	1.33 d	3.57 ^{g)} s	h)	h)	B
	4.3 ^{e)} m	~5.7 m	5.93 ^{b)} $J_{5,6}$ 4.2 Hz	4.8 ^{e)} h)	1.59 d	3.44 ^{g)} , 3.52 ^{g)} s	3.76 ^{c)} h)	3.80 ^{c)} h)	A
jd)	4.7 ^{e)} m	h)	h)	h)	1.29 d	0.87 ^{g)} t	h)	h)	B
	4.3 ^{e)} m	5.48 m	5.85 ^{b)} $J_{5,6}$ 4.6 Hz	4.6 ^{e)} d	1.55 d	1.01 ^{g)} t	3.70 ^{c)} s	3.74 ^{c)} s	A
l	zwischen 5.22 m	6.10 und 5.68 5.46 m	h)	4.35 m	7.30 s	1.58 d	3.42 s	3.80 s	B
	5.21 m	5.47 ^{b)} $J_{3,4}$ 2.0 Hz	5.92 ^{b)} $J_{5,6}$ 4.7 Hz	4.85 m	7.30 s	1.54 d	3.80 s	3.54 s	A
m	5.21 m	5.47 ^{b)} $J_{3,4}$ 2.0 Hz	5.92 ^{b)} $J_{5,6}$ 4.7 Hz	4.58 m	7.32 s	1.25 ^{g)} t	3.80 s	3.54 s	A
	h)	h)	h)	h)	h)	0.80 t	3.42 s	3.80 s	B
n	5.20 m	5.51 ^{b)} $J_{3,4}$ 2.0 Hz	6.00 ^{b)} $J_{5,6}$ 4.8 Hz	4.23 m	7.28 s	1.23 ^{g)} , 1.09 ^{g)} d	3.79 s	3.56 s	A
o	~5.85 m	6.28 m	~5.85 m	4.88 m	7.28–7.65 m	3.82 ^{c)} s	3.54 s	3.78 ^{c)} s	B
	5.22 m	h)	h)	h)	h)	h)	h)	3.62 s	A
pd)	5.8 ^{e)} m	6.53 ^{b)} $J_{3,4}$ 4.9 Hz	6.05 ^{b)} $J_{5,6}$ 2.0 Hz	5.12 q	7.36 s	— s	3.61 s	3.84 s	B
	5.28 m	—	5.8 m	5.7 m	7.36 s	— s	3.86 s	3.64 s	A
qd)	5.94 m	6.53 ^{b)} $J_{3,4}$ 5.2 Hz	5.79 ^{b)} $J_{5,6}$ 2.2 Hz	4.81 q	7.09–7.59 m	1.85 s	3.63 s	3.81 s	B
	~5.25 m	h)	h)	~5.25 m	h)	1.70 t	3.81 s	3.55 s	A

b) 3-monosubstituierte 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine

	H ³	H ⁴ , H ⁵	H ^{6e}	H ^{6a}	R ³	R ¹ = CO ₂ CH ₃	R ² = CO ₂ CH ₃	Konfor- mation
1a	5.33 m	6.00 m	4.48 m	~3.8 m	3.75 ^{c)} s	3.77 ^{c)} s	3.81 ^{c)} s	B
f	4.71 m	5.77 m	~4.5 m	~3.7 m	1.27 d	3.77 ^{c)} s	3.75 ^{c)} s	B
k	5.82 m	6.02 m	4.64 m	3.82 m	7.34 s	3.17 s	3.79 s	B

a) Analyse nach erster Ordnung. b) Octett. c) Versuchsweise Zuordnung. d) 100 MHz-Spektrum. e) Signal durch Doppelresonanz lokalisiert. f) Methylenprotonen von R⁶. g) Methylprotonen von R⁶. h) Signal nicht genau zu lokalisieren.

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett oder unaufgelöstes Signal.

Bei den Verbindungen **1d**, **e**, **g**, **h**, **i**, **j**, **l**, **m**, **o**, **p** und **q** wurden beide Konformere anhand verschiedener Ringprotonen- bzw. Substituentensignale nachgewiesen. Das Zusammenfallen entsprechender Signale der Konformere bei erhöhter Temperatur diente als Kontrolle für die getroffene Zuordnung. Falls weder im Gebiet der Ringprotonen noch in dem der Substituentensignale zusätzliche Resonanzen auftraten, wurde die Substanz als konformativ einheitlich angesehen. Da mit Sicherheit nur vorausgesetzt werden kann, daß die Ringprotonen Shiftunterschiede zeigen (die Unterschiede in den Substituentensignalen variieren erheblich und können verschwindend klein sein), sollte die Nachweisgrenze bei etwa 8–10% liegen.

Die chemischen Verschiebungen der Ring- und Substituentensignale der Verbindungen **1** sowie die vicinalen Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ und $J_{5,6}$ sind in Tab. 1 verzeichnet.

Die Spektren einiger Verbindungen **1** (Konformerer **A** oder **B**) wurden mit einem nicht iterativen Laokoon-Programm berechnet, um die nach 1. Ordnung ermittelten Kopplungskonstanten zu überprüfen. Dabei wurden für die vicinale und für die Homoallylkopplung positives¹⁵⁾ und für die Allylkopplung negatives Vorzeichen^{15–17)} angenommen. Die berechneten Spektren stimmten in der Linienintensität mit den experimentellen Spektren gut überein, die Abweichungen in der Linienposition des Olefinteils war stets kleiner als ± 0.2 Hz. Da die Signale von H³ bzw. H⁶ mit Ausnahme von **1d B** nur schlecht aufgelöst waren, konnte der Wert der Homoallylkopplung ($J_{3,6}$) nur qualitativ durch Übereinstimmung der Linienbreite der experimentellen und der berechneten Spektren abgeschätzt werden.

Tab. 2. Berechnete Kopplungskonstanten (Hz) einiger Derivate

	$J_{3,4}$	$J_{3,5}$	$J_{3,6}$	$J_{4,5}$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}$
1d B	4.9	-1.2	2.3	10.1	-2.1	2.1
1e B	4.9	-1.5	~2.3	10.1	-1.8	2.0
1m A	2.1	-1.9	~2.3	10.1	-1.5	4.9
1n A	2.1	-1.9	~2.3	10.1	-1.5	4.9

Die Kopplung des pseudoäquatorialen Protons ($J_{3,4}$ in **1d B**, **1e B**; $J_{5,6}$ bei **1m A**, **1n A**) bzw. des pseudoaxialen Protons ($J_{3,4}$ bei **1m A**, **1n A**; $J_{5,6}$ bei **1d B**, **1e B**) mit dem benachbarten olefinischen H-Atom ist in den verschiedenen Derivaten dem Betrag nach gleich. Da die Substituenten R³ und R⁶ sich kaum in der Elektronegativität unterscheiden und daher keinen wesentlichen Einfluß auf die Größe von $J_{3,4}$ bzw. $J_{5,6}$ haben sollten, spricht die Konstanz dieser Kopplungen dafür, daß die Ringgeometrie in den angeführten Beispielen trotz unterschiedlicher Größe der Substituenten sehr ähnlich ist. Zum anderen zeigt ein Vergleich der J -Werte der Pyridazine mit denen, die an Conduriten¹⁷⁾ gefunden wurden – besser als eine Berechnung der Diederwinkel nach einer modifizierten Karplus-Gleichung¹⁶⁾ – die cyclohexen-ähnliche Geometrie des Ringes an: der Ersatz des CH₂–CH₂-Fragments durch die N(CO₂CH₃)–NCO₂CH₃-Gruppierung scheint keine wesentlichen Änderungen im restlichen Molekül zu verursachen.

¹⁵⁾ S. Sternhell, Rev. pure appl. Chem. **14**, 15 (1964).

¹⁶⁾ E. W. Garbisch jr., J. Amer. chem. Soc. **86**, 5561 (1966).

¹⁷⁾ R. J. Abraham, H. Gottschalck, H. Paulsen und W. A. Thomas, J. chem. Soc. [London] **1965**, 6268.

2. Substituenteneinfluß auf das Konformationsgleichgewicht und Bestimmung der Konformationsenergie

Aus der integralen Intensität der den Konformeren **A** und **B** zugeordneten Signale ergibt sich der Unterschied in der freien Enthalpie zwischen beiden Konformeren nach $RT \ln K_{gl} = -\Delta G_{gl}^0$. Den prozentualen Anteil der Konformeren, die Gleichgewichtskonstante K_{gl} , ΔG_{gl}^0 , sowie die Signale, aus deren relativer Intensität K_{gl} bestimmt wurde, zeigt Tab. 3.

Tab. 3. Konformations-Gleichgewichtskonstanten und ΔG_{gl}^0 -Werte der Verbindungen **1a–q**

	$K_{gl} = B/A$	% A	% B	$\Delta G_{gl}^{27^\circ}$ (kcal/Mol)	Bestimmung von K_{gl} durch Inte- gration der Signale bei δ (ppm)
1a	>11.5	< 8	>92	< -1.45	— —
b	>11.5	< 8	>92	< -1.45	— —
c	>11.5	< 8	>92	< -1.45	— —
d	2.6	28	72	-0.57	1.38, 1.65
e	2.0	33	67	-0.42	4.86, 4.37
f	>11.5	< 8	>92	< -1.45	— —
g	1.0	50	50	0	1.28, 1.56
h	0.49	67	33	0.42	1.33, 1.60
i	0.33	75	25	0.65	1.33, 1.59
j	0.19	84	16	0.99	1.29, 1.01
k	>11.5	< 8	>92	< -1.45	— —
l	0.75	57	43	0.18	3.42, 3.54
m	0.16	86	14	1.09	1.25, 0.80
n	< 0.09	>92	< 8	> 1.45	— —
o	10.1	9	91	-1.38	4.88, 5.22
p	1.9	34	66	-0.40	5.12, 5.28
q	4.9	17	83	-0.95	1.85, 1.70

Vergleicht man die Ergebnisse zunächst qualitativ, so fällt auf, daß bei den mono-substituierten Verbindungen **1a**, **f** und **k** nur das Konformere **B** mit axialem Substituenten R^3 nachzuweisen ist. Im Gegensatz zum Cyclohexan scheint also bei den 1.2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen die axiale Stellung für einen 3- bzw. 6-ständigen Substituenten energetisch erheblich günstiger zu sein als die äquatoriale. Man darf erwarten, daß bei den *cis*-3.6-disubstituierten Verbindungen **1** das Konformere überwiegt, in dem der größere der beiden Substituenten pseudoaxial angeordnet ist. In der Reihe der 3-Phenyl-Verbindungen **1k**, **l**, **m** und **n** läßt sich das belegen: mit zunehmender Sperrigkeit von $R^6 = H < CH_3 < C_2H_5 < CH(CH_3)_2$ steigt der Anteil der Konformeren mit axialem R^6 (Konformeres **A**) von <8% über 57%, 86% auf >92% an. Der gleiche Gang wird bei den 3-Methyl-Verbindungen **1f**, **g**, **h** und **i** beobachtet: wieder verschiebt sich mit zunehmender Größe von R^6 ($R^6 = H < CH_2OH < CH_2OCOCH_3 < CH(OCH_3)_2$) das Konformationsgleichgewicht zugunsten der Form mit axialem R^6 (Konformeres **A**).

Tab. 4. Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm) der *trans*-3,6-disubstituierten 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine **2**^{a)}

	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	R ³	R ⁶	R ¹ = CO ₂ CH ₃	R ² = CO ₂ CH ₃
2b	4.82 m	6.00 ^{b)} m		5.39 m	1.23 d	3.80 ^{c)} s	3.78 ^{c)} s	3.83 ^{c)} s
c^{d)}	4.85 m	—	6.22 q	5.37 m	1.37 d		3.77 ^{c)} s	3.83 ^{c)} s
d^{e)}	4.84 m	6.11 o	5.83	5.54 m	1.27 d	—	3.85 s	
o	5.90 m	6.24 ^{b)} m		5.57 m	7.40 s	3.79 ^{c)} s	3.17 s	3.83 ^{c)} s
p	5.90 m	6.20 ^{b)} m		5.72 m	7.30 s	—	3.24 s	3.85 s
q	5.84 m	6.24 ^{b)} m		5.46 m	7.40 s	2.38 s	3.17 s	3.82 s

^{a)} Auswertung nach erster Ordnung. ^{b)} Zentrum der Resonanz nahezu äquivalenter Protonen. ^{c)} Versuchsweise Zuordnung. ^{d)} $J_{3,5}$ 1.1, $J_{3,6}$ 1.1, $J_{5,6}$ 4.8 Hz. ^{e)} J -Werte nach Rechnung: $J_{3,4}$ 4.5, $J_{3,5}$ -1.7, $J_{3,6}$ ~1.5, $J_{4,5}$ 10.1, $J_{4,6}$ -1.7, $J_{5,6}$ 4.5 Hz.
s = Singulett, d = Dublett, q = Quartett, o = Octett, m = Multipllett oder unaufgelöstes Signal.

Somit ist bei den 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazinen die pseudo-axiale Stellung eines Substituenten energetisch günstiger als die pseudoäquatoriale. Wie groß die durch einen 3- bzw. 6-ständigen Substituenten induzierte Differenz in der freien Energie zwischen beiden Konformationen, die Konformationsenergie $-\Delta G_R^0$ ist, kann aus den Konformationsgleichgewichten abgeschätzt werden. Bei den monosubstituierten Verbindungen **1a**, **f** und **k** liegt der Prozentsatz der Konformation **A** unterhalb der Nachweisgrenze: für den Phenylkern, die Methyl- und die Methoxycarbonyl-Gruppe ist $-\Delta G_R^0$ größer als 1.5 kcal/Mol. Die Absolutwerte lassen sich auf diese Weise nicht bestimmen. Aus der Lage der Konformationsgleichgewichte der *cis*-3,6-disubstituierten Verbindungen sollten jedoch die Relativgrößen ermittelt werden können. Unter der Voraussetzung, daß die Substituenten in 3- und 6-Stellung wie bei 1,4-disubstituierten Cyclohexanen wenigstens in erster Näherung als von einander unabhängig betrachtet werden können, sollte der Energieunterschied ΔG_{gl}^0 zwischen den beiden Konformeren gleich der Differenz der Konformationsenergien der Substituenten sein.

$$\Delta G_{gl}^0 = \Delta G_{R^3}^0 - \Delta G_{R^6}^0$$

Unter den 3-phenylsubstituierten Verbindungen **1l**–**q** (vgl. Tab. 3) liegt bei **1o** das Gleichgewicht am weitesten auf Seiten des Konformeren mit axialem Phenylkern: die CO₂CH₃-Gruppe weist also die relativ kleinste Konformationsenergie der untersuchten Substituenten auf. Aus K_{gl} (**1o**) = 10.1 ergibt sich, daß die Konformationsenergie des Phenylkerns dem Absolutbetrag nach um 1.4 kcal/Mol größer als die der CO₂CH₃-Gruppe ist. Mit diesem Wert lassen sich — unter Voraussetzung der Additivität — aus den Gleichgewichten der Verbindungen **1l**, **m**, **n** und **q** auch die Größen von $-(\Delta G_R^0 - \Delta G_{CO_2CH_3}^0)$ für die anderen Substituenten (R = CH₃, CN, COCH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂) errechnen. Mit dem Betrag für die CH₃-Gruppe (1.6 kcal) erhält

man dann aus den Gleichgewichten bei **1 e**, **g**, **h** und **i** auch die Werte für die relativen Konformationsenergien der Gruppen $R = \text{Pyridyl-(2)}$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ und $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (vgl. Tab. 5).

Die oben vorausgesetzte Additivität der Konformationsenergien läßt sich dabei in zwei Fällen überprüfen.

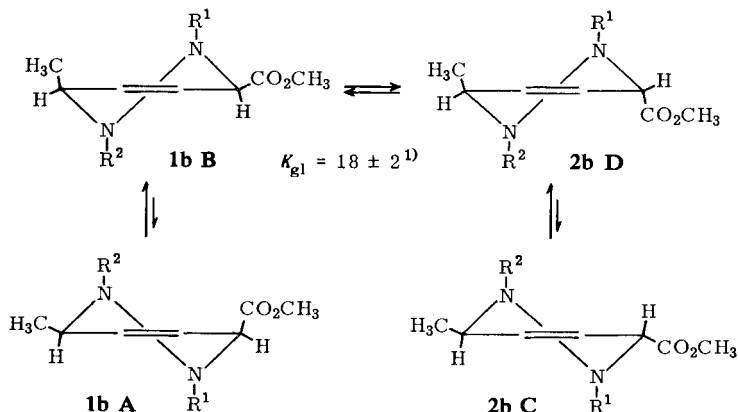
Anhand der $-(\Delta G_R^0 - \Delta G_{\text{CO}_2\text{CH}_3}^0)$ -Werte für die Cyan-, die Methyl- und die Äthylgruppe sollte sich die Gleichgewichtslage bei **1 d** und **1 j** vorausberechnen lassen. Man erhält

$$\text{für } \mathbf{1d} \quad \Delta G_{\text{gl}}^0 = -1.6 + 1.0 = -0.6 \text{ kcal/Mol}$$

$$\text{für } \mathbf{1j} \quad \Delta G_{\text{gl}}^0 = -1.6 + 2.5 = 0.9 \text{ kcal/Mol}$$

in Übereinstimmung mit den experimentell gefundenen Werten von -0.6 bzw. 1.0 kcal/Mol.

Der Betrag von $-\Delta G_{\text{CO}_2\text{CH}_3}^0$ kann aus dem Epimerisierungsgleichgewicht $\mathbf{1b} \rightleftharpoons \mathbf{2b}$ zu 1.7 ± 0.1 kcal/Mol bestimmt werden¹⁸⁾, wenn man wie oben voraussetzt, daß die Methylgruppe keinen störenden Einfluß ausübt.



Damit können die absoluten Beträge von ΔG_R^0 abgeschätzt werden, die in der letzten Spalte von Tab. 5 aufgeführt sind. Sie besitzen insofern nur orientierenden Charakter, als sie sicher etwas lösungsmittelabhängig sind und die Gleichgewichtslage bei $\mathbf{1b} \rightleftharpoons \mathbf{2b}$ in Methanol bestimmt wurde, die anderen Werte aber aus Messungen in Deuteriochloroform stammen.

Aufgrund der Größe der $-\Delta G_R^0$ -Werte läßt sich die festgestellte konformative Einheitlichkeit der monosubstituierten Verbindungen **1 a**, **f** und **k** sowie der *trans*-Verbindungen **2 b–d**, **o–q** verstehen. Ebenso erklärt sich die quantitative Umwandlung der *cis*- in die *trans*-3,6-disubstituierten Tetrahydropyridazine¹⁾.

Diskussion: Wie schon erwähnt, läßt sich aus den NMR-Spektren der 1,2-Bis-methoxycarbonyl- Δ^4 -tetrahydropyridazine eine relativ große Ähnlichkeit der Ringgeometrie mit dem Cyclohexen ableiten. Ähnlich wie bei allylsubstituierten Cyclohexenderivaten sollte auch hier die pseudoäquatoriale Lage eines Substituenten durch den $A^{(1,2)}$ strain¹⁴⁾ destabilisiert werden. Der Betrag dieser Destabilisierung

¹⁸⁾ E. L. Eliel, *Conformational Analysis*, S. 62, John Wiley & Sons Inc., New York 1965.

Tab. 5. Konformationsenergien der Substituenten bei 27°

Substituent	$-(\Delta G_R^0 - \Delta G_{CO_2CH_3}^0)$ (kcal/Mol)	$-\Delta G_R^0$ (kcal/Mol)
CO ₂ CH ₃	—	1.70 + 0.1
COCH ₃	0.4	2.1
CN	1.0	2.7
Pyridyl-(2)	1.2	2.9
C ₆ H ₅	1.4	3.1
CH ₃	1.6	3.3
CH ₂ OH	1.6	3.3
CH ₂ OCOCH ₃	2.0	3.7
CH(OCH ₃) ₂	2.3	4.0
C ₂ H ₅	2.5	4.2
CH(CH ₃) ₂	2.9	4.6

ist jedoch gering, da es sich bei den untersuchten Verbindungen nur um eine $R \rightleftharpoons H$ -Wechselwirkung handelt. Für $R = \text{Methyl}$ wurde er zu 0.25–0.6 kcal/Mol abgeschätzt^{14, 19)}. Danach kann dieser Effekt die außerordentlich starke Destabilisierung der pseudoäquatorialen Stellung eines Substituenten bei den untersuchten Tetrahydropyridazinderivaten *nicht* erklären. Dies von den Cyclohexenen abweichende konformative Verhalten sollte vielmehr im Ersatz des CH₂–CH₂-Fragments durch die –N(CO₂CH₃)–NCO₂CH₃-Gruppierung zu suchen sein: der partielle Doppelbindungscharakter der N–CO-Bindung⁹⁾ und die damit verbundene Abflachung der pyramidalen Bindungsanordnung am N-Atom führt auch hier zu einer nahezu ekliptischen Orientierung des *N*-Acylrestes mit einem pseudoäquatorialen Substituenten. Am Modell ist schon für kleine Gruppen eine Überlappung der van der Waals-Radien erkennbar (Abstand des α -C-Atoms einer Gruppe R zu einem der O-Atome der Methoxycarbonylgruppe ca. 2.4 Å). Dies sollte zu einer starken Destabilisierung der pseudoäquatorialen Lage führen, da diese Wechselwirkung bei pseudoaxialer Stellung einer Gruppe nicht auftritt. Ein pseudoaxialer Substituent sollte außerdem, wie am Modell zu erkennen ist, nur geringe 1.3-Wechselwirkungen erfahren, da hier keine synaxialen Gruppen vorhanden sind. Daher scheint die Annahme gerechtfertigt, daß der Unterschied in den freien Konformationsenergien $-\Delta G_R^0$ an diesem System hauptsächlich von der Destabilisierung der pseudoäquatorialen Lage einer Gruppe durch den „Amideffekt“ bestimmt wird. Die $-\Delta G_R^0$ -Werte sollten dann ein grobes Maß für den „Amideffekt“ darstellen.

Der Betrag dieser Wechselwirkung hängt offenbar stark von der Struktur der zum acylierten N-Atom α -ständigen Gruppe ab. Bemerkenswert ist dabei, daß der Betrag der $-\Delta G_R^0$ -Werte nicht bei allen Substituenten mit ihrer relativen Größe übereinstimmt. Vergleicht man mit der vom Cyclohexan abgeleiteten „Größe“ eines Substituenten, so nimmt diese in der Reihenfolge $CN < CO_2CH_3 < CH_3 < C_2H_5 < CH(CH_3)_2 < C_6H_5$ ²⁰⁾ zu, während am untersuchten System $CO_2CH_3 < CN < C_6H_5 < CH_3 < C_2H_5 < CH(CH_3)_2$ gefunden wird. Eine Übereinstimmung ist auch nicht zu erwarten, da sich einmal die Art der wechselwirkenden Gruppen und ihre Relativanordnung

19) S. K. Malhotra, D. F. Moakley und F. Johnson, Chem. Commun. 1967, 448.

20) E. L. Eliel, Conformational Analysis, S. 44, John Wiley Sons Inc., New York 1965.

unterscheidet und da zum anderen bei den Tetrahydropyridazinderivaten vor allem mit polaren Substituenten dem sterischen Effekt Dipol-Dipol-Wechselwirkungen überlagert sein sollten, die dem sterischen Effekt gleich sowie entgegengerichtet sein können. Der überraschend große $-\Delta G_R^0$ -Wert der CN-Gruppe ist möglicherweise auf eine dem „anomeren Effekt“²¹⁾ ähnliche Dipol-Dipol-Wechselwirkung, welche die pseudoäquatoriale Lage der CN-Gruppe destabilisieren sollte, zurückzuführen. In der Tat ist bei **1d** das Konformationsgleichgewicht abhängig von der Lösungsmittelpolarität: in Tetrachlorkohlenstoff ist erwartungsgemäß das Konformere mit axialer CN-Gruppe stärker vertreten ($K_{gl}^{27^\circ} = 2.4$) als in Nitromethan ($K_{gl}^{27^\circ} = 3.4$).

Daß die Raumerfüllung eines Substituenten die dominierende Rolle spielt, zeigt andererseits der kräftige Anstieg der $-\Delta G_R^0$ -Werte bei Gruppen etwa gleicher Polarität, aber unterschiedlicher Größe (vgl. $-\Delta G_R^0$ $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Tab. 5).

Der Betrag der sterischen Wechselwirkung scheint vom Verzweigungsgrad des relativ zum Ring α -ständigen C-Atoms der Substituenten abzuhängen, denn die relativ kleinsten $-\Delta G_R^0$ -Werte weisen die Substituenten mit sp^2 -hybridisiertem α -C-Atom wie die Methoxycarbonyl-, die Acetylgruppe, der Pyridyl-(2)-Rest und der Phenylkern auf: diese Gruppen können offenbar durch Rotation um die Bindung zum Ring Positionen einnehmen, in denen bei pseudoäquatorialer Stellung der Substituenten die Wechselwirkung mit dem Acylrest minimiert wird (Symmetrieebene des Substituenten senkrecht zur Ebene des Pyridazinringes). Daß ein Phenylkern im Mittel etwa diese Lage bevorzugt, belegt die Verschiebung des NMR-Signals der benachbarten Methoxycarbonylgruppe zu relativ höherem Feld (vgl. chemische Verschiebung von $2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ bei **1m A** bzw. **1n A**, Tab. 1).

Die Ergebnisse zeigen, daß der Amideffekt bei einer Reihe von Substituenten wirksam ist und beträchtliche Größe erreicht. Es ist daher zu erwarten, daß allgemein bei α -substituierten N-Heterocyclen durch Acylierung am N-Atom das Konformationsgleichgewicht stark zugunsten des Konformeren mit axialem α -Substituenten verschoben wird. Daher sollte der Amideffekt von einigem Nutzen bei der Strukturermittlung und der Konformationsanalyse von substituierten N-Heterocyclen sein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die großzügige Unterstützung, Herrn Prof. G. Kresze für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der untersuchten Verbindungen wurde in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben. **1f** und **1k** sind bereits bekannt⁶⁾.

Die Spektren wurden an 1 m Lösungen in CDCl_3 mit den Geräten Varian A 60 bzw. Jeol JMN-4H-100 aufgenommen; innerer Standard Tetramethylsilan.

Die Konformations-Gleichgewichtskonstanten wurden durch mehrfache Integration entsprechender Signale und Mittelwertbildung bestimmt. Die Spektren wurden dabei im 250- bzw. 100 Hz-Bereich aufgenommen.

21) l. c. 20), S. 376.