

Hans Paulsen und Gerd Steinert

Hydrazin-Reaktionen, XI¹⁾

Cyclisierung von 4,5-Dideoxy-4-hydrazino-L-xylose zu einem Sechsring-Hydrazone

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 21. Januar 1970)



Freie 4,5-Dideoxy-4-hydrazino- bzw. -4-[α -methylhydrazino]-L-xylose sind durch alkalische Spaltung aus ihren Schwefligsäure-Addukten **4** und **5** erhältlich und cyclisieren in alkalischer bis neutraler Lösung zu Sechsring-Hydrazonen **7** und **8**, die in der Halbsesselkonformation vorliegen. Hydrierung von **7** führt zum offenkettigen Diamin **12** und Hexahydropyridazinderivat **15**. Die Struktur der bevorzugten Rotameren von Monoacetyl- und Diacetyl-hydrazid-Gruppierungen in Hexahydropyridazinderivaten wird auf Grund der NMR-Daten diskutiert. Bei Säurebehandlung der cyclischen Hydrazone **7** und **8** erfolgt Wasserabspaltung zu den Pyridazinen **26** und **28**.

Hydrazine Reactions, XI¹⁾

Cyclization of 4,5-Dideoxy-4-hydrazino-L-xylose to a Six-membered Ring Hydrazone

Alkaline treatment of bisulfite adducts **4** and **5** yields free 4,5-dideoxy-4-hydrazino-L-xylose and -4- α -methylhydrazino-L-xylose, which cyclize in alkaline to neutral solution to give the six-membered ring hydrazones **7** and **8** possessing half-chair conformation. Hydrogenation of **7** yields the acyclic diamine **12** and the hexahydropyridazine derivative **15**. The structures of the preferred rotamers of mono- and diacetylhydrazides of hexahydropyridazine derivatives are discussed on the basis of n.m.r. data. Treatment of the cyclic hydrazones **7** and **8** with acid results in loss of water with formation of the pyridazines **26** and **28**.



Freie 4-Amino-4,5-dideoxy-L-xylofuranose dimerisiert zu einem Bis-Pyrrolidin-Zucker²⁾. Es ist daher von Interesse, 4,5-Dideoxy-4-hydrazino-L-xylose auf ihre Ringbildungsmöglichkeiten zu untersuchen. Bei dieser Verbindung besteht eine Konkurrenz zwischen der Bildung eines Pyrrolidinringes mit exocyclischer *N*-Aminogruppe und eines Sechsringes mit zwei Stickstoffatomen. Die Überprüfung dieser beiden Ringschlußmöglichkeiten wird in der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

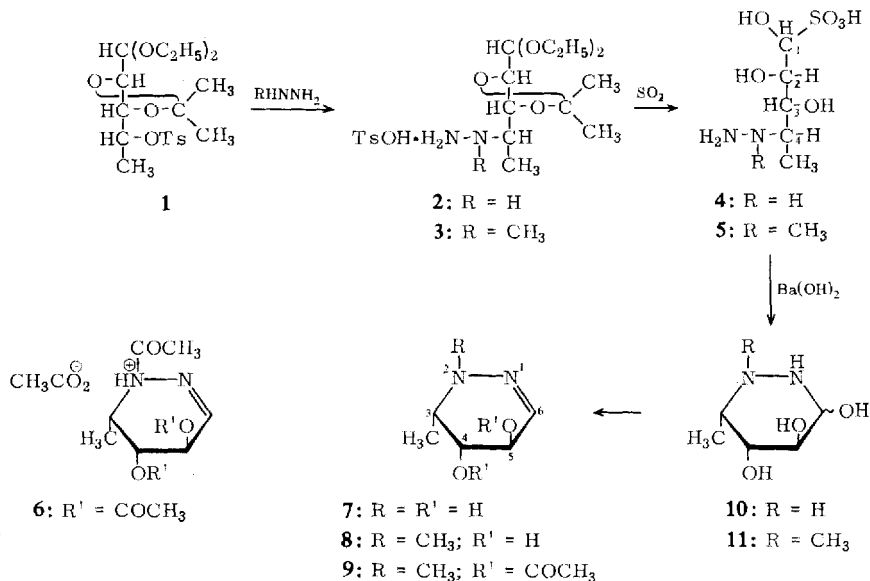
Als Ausgangsmaterial dient 5-Desoxy-2,3-*O*-isopropyliden-4-*O*-*p*-toluolsulfonyl-D-arabinose-diäthylacetal (**1**)²⁾, das mit Hydrazin oder Methylhydrazin zu den 4-Hydrazino-zuckern **2** und **3** reagiert, die als *p*-toluolsulfonsaure Salze isoliert werden können. Bei der Reaktion mit Methylhydrazin entsteht nur der Hydrazinozucker mit

¹⁾ X. Mitteil.: H. Paulsen und W. Greve, Chem. Ber. 103, 486 (1970).

²⁾ H. Paulsen, K. Propp und J. Brüning, Chem. Ber. 102, 469 (1969).

α -ständiger Methylgruppe³⁾. Die Acetalgruppierungen von **2** und **3** lassen sich mit schwefliger Säure unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure in der Kälte abspalten, wobei die Schwefligsäure-Addukte **4** und **5** kristallin gewonnen werden. Im Gegensatz zu den Addukten der 4-Amino-4-desoxy-pentosen und -hexosen, die spontan Pyrrolidin-Ringe ausbilden²⁾, liegen **4** und **5** offenkettig vor (NMR: vgl. Tab.). Spaltung von **4** und **5** mit Bariumhydroxid liefert die freien 4-Hydrazino-L-xylosen, die sofort cyclisieren, denn Aldehydcarbonylgruppen lassen sich in der Lösung nicht nachweisen. Nach Neutralisation der Lösung mit CO₂ wird bei beiden Verbindungen ein Sirup erhalten, der sofort kristallisiert.

Die Produkte zeigen im UV-Spektrum eine Absorption bei 238 nm, die auf eine C=N-Doppelbindung schließen läßt. Die Elementaranalysen stimmen mit den Formeln **7** und **8** überein, die durch Abspaltung von einem Mol Wasser aus den Zwischenstufen **10** und **11** entstehen können. In den NMR-Spektren (s. Tab.) von **7** und **8** findet sich bei tiefstem Feld ($\tau = 3.22$ bzw. 3.23 ppm) das Signal eines HC=N-Protons, dessen chemische Verschiebung mit den an offenkettigen Hydrazonen gefundenen Werten übereinstimmt⁴⁾. Das Massenspektrum von **7** weist das erwartete Molekül-Ion von *MZ* 130 (100%) auf. Abspaltung eines OH-Radikals führt zum intensiven 3,4-Dihydro-4-hydroxy-3-methyl-pyridazinium-Ion mit *MZ* 113 (100%), das unter Wasserabspaltung in das gleichstarke 3-Methyl-pyridazinium-Ion *MZ* 95 (100%) übergeht. Alle Ergebnisse stehen mit der Struktur eines cyclischen Sechsring-Hydrazons in guter Übereinstimmung.



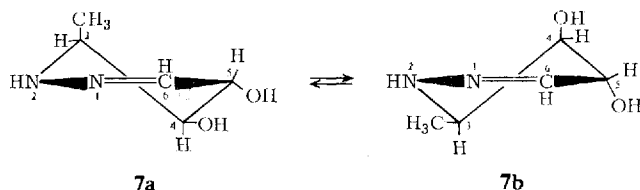
Die Acetylierung des Hydrazons **7** liefert ein Tetrahydropyridaziniumacetat der Struktur **6**, in dessen IR-Spektrum eine Amid-CO-Bande bei 1680/cm und eine

³⁾ H. Paulsen und G. Steinert, Chem. Ber. **103**, 475 (1970).

⁴⁾ G. J. Karabatsos und R. A. Teller, Tetrahedron [London] **24**, 3557 (1968).

NH-Bande bei 3350 und 1530/cm gefunden wird. Das im NMR-Spektrum beobachtbare gegen Deuterium austauschbare NH-Proton tritt infolge Kopplung mit 3-H als Dublett auf. Entsprechend zeigt 3-H eine Aufspaltung durch Kopplung mit 4-H, der CH₃-Gruppe und dem NH-Proton. Damit ist sichergestellt, daß die Protonierung am N-2 erfolgt. Im Massenspektrum von **6** wird als höchste Massenzahl *MZ* 256 gefunden, die dem peracetylierten Tetrahydropyridazin mit 3 Acetylgruppen entspricht. Die ionogen gebundene Essigsäure wird beim Zerfall abgespalten. Eine osmometrische Molgewichtsbestimmung in Wasser ergibt ein Molgewicht von 219 (ber. 316/2 = 158). Der etwas zu hoch gefundene Wert läßt eine unvollständige Dissoziation von **6** vermuten. Das Hydrazon **8** liefert beim Acetylieren ein normales Diacetat **9**.

Die NMR-Spektren der Verbindungen **6**, **7**, **8** und **9** (Tab.) sind vollständig analysierbar und lassen eine Konformationsanalyse der Sechsring-Hydrazone zu. Die Halbsesselkonformation ist an den Konduriten⁵⁾ und Δ^4 -Tetrahydropyridazinderivaten⁶⁾ eingehend NMR-spektroskopisch untersucht, und die dort ermittelten Kopplungskonstanten können zum Vergleich herangezogen werden. Die beiden möglichen im Gleichgewicht vorliegenden Halbsesselkonformationen von **7** sind **7a** und **7b**. Die



Kopplungskonstante der Protonen 4-H mit 5-H sollte Aufschluß über die bevorzugte Konformation geben; sie wurde zu $J_{4,5}$ 3.0 Hz gefunden. Am Kondurit B ergibt sich für eine axial-quasial-*axial*-Anordnung zweier Protonen wie in **7a** eine Kopplung von 8.3 Hz⁵⁾. Die Kopplung der äquatorial-quasiäquatorial-Anordnung, wie sie in **7b** vorliegt, läßt sich aus den Ergebnissen am Kondurit A zu 2.4 Hz abschätzen⁵⁾. Hieraus ist zu schließen, daß die Konformation **7b** mit axialer Hydroxylgruppe und äquatorialer Methylgruppe weit bevorzugt vorliegt. Die Kopplung von $J_{3,4}$ 2.2 Hz in **7b** entspricht einer Kopplung von 2.1 Hz im Kondurit C und die von $J_{5,6}$ 3.0 Hz einer Kopplung von 4.5 Hz im Kondurit E bei jeweils gleicher sterischer Anordnung der Protonen.

Das Spektrum von **7** zeigt zusätzliche Fernkopplungen $J_{4,6}$ und $J_{3,5}$ mit kleinen Kopplungskonstanten von etwa 1–2 Hz. Die Kopplung zwischen 4-H mit 6-H kann auf eine *W*-Anordnung der Protonen in **7b** zurückgeführt werden. Die Herkunft der Kopplung $J_{3,5}$ ist schwierig zu verstehen, da nur bei beträchtlicher Verdrehung des Moleküls beide Protonen eine *W*-Anordnung einnehmen können. Eventuell handelt es sich um eine virtuelle Kopplung⁷⁾, da 4-H und 5-H nur 0.12 ppm auseinanderliegen.

⁵⁾ R. J. Abraham, H. Gottschalek, H. Paulsen und W. A. Thomas, J. chem. Soc. [London] **1965**, 6268.

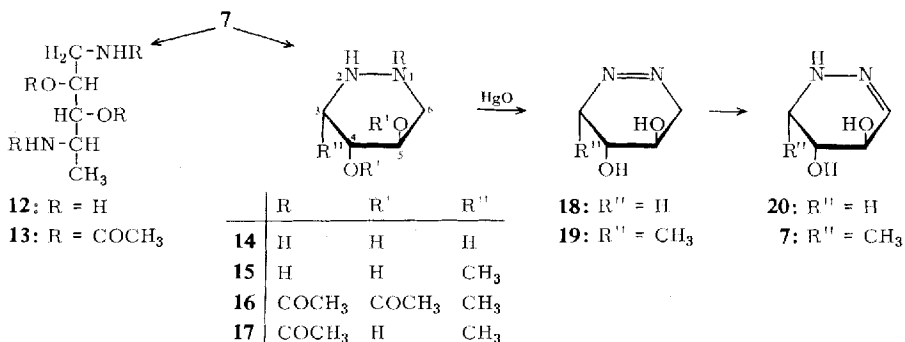
⁶⁾ J. Firl, Chem. Ber. **102**, 2169, 2177 (1969).

⁷⁾ J. I. Musher und E. J. Corey, Tetrahedron [London] **19**, 2145 (1963).

Das cyclische Hydrazone **7** enthält eine C=N-Doppelbindung, die sich in asymmetrischer Umgebung befindet und deren Absorption daher Anlaß zu einem Cotton-Effekt geben sollte. Bei Messung des Circular dichroismus zeigt **7** bei 238 nm einen starken negativen Effekt ($[\theta] -83160$). Der Wert für **8** beträgt $[\theta] -16665$ bei 240 nm. Nach einer Regel von *Snatzke*⁸⁾ besteht bei Δ^1 -Piperideinen ein Zusammenhang zwischen der eingenommenen Halbsesselkonformation und dem Vorzeichen des Cotton-Effektes. Bei Übertragung der Regel auf das Tetrahydropyridazin **7** sollte die nach den NMR-Daten bevorzugte Konformation **7b**, wie beobachtet, einen negativen Cotton-Effekt liefern. Die Übertragung der Regel erscheint trotzdem problematisch, da bisher zu wenig Vergleichsmessungen aus der Substanzklasse der cyclischen Hydrazone vorliegen⁹⁾.

Die Hydrierung des cyclischen Hydrazons **7** in Wasser mit Raney-Nickel führt unter Hydrierung der Doppelbindung und Spaltung der N-N-Bindung zum offenkettigen Diaminopentandiol **12**, das als Tetraacetat **13** isoliert werden kann. Das Auftreten der Amid I- und Amid II-Bande im IR-Spektrum von **13** spricht für primäre Aminogruppen in **12**. Der massenspektrometrische Zerfall und das Molekül-Ion *MZ* 302 von **13** stehen mit der offenkettigen Struktur in voller Übereinstimmung.

Von Interesse ist das durch selektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung aus **7** erhältliche Hexahydropyridazinderivat **15**. Nach Hydrierung von **7** in Äthanol mit Raney-Nickel und Hydrazin bei 35–40° zeigt das Dünnschichtchromatogramm neben **12** eine stark reduzierende Substanz, deren Eigenschaften mit **15** vereinbar sind. Aus der Mischung von **12** und **15** kann **15** durch Sublimation abgetrennt werden. Eine bessere Trennung gelingt auf der Stufe der Acetylierungsprodukte **13** und **16** durch deren fraktionierte Kristallisation aus Benzol.



Im IR-Spektrum der Verbindung **16** erscheint neben Ester-carbonyl- und Amid-carbonylbande eine NH-Absorption bei 3350 und 1530/cm, die auf ein monoacetyliertes Hexahydropyridazinderivat schließen läßt. Das Massenspektrum von **16** zeigt ein Molekül-Ion bei *MZ* 258, und der weitere Zerfallsweg führt wie bei **7** zum 3-Methylpyridazinium-Ion *MZ* 95. Ent-*O*-acetylierung von **16** ergibt das Mono-*N*-acetat **17**. Die Frage, an welchem der beiden Stickstoffatome die Acetylgruppe gebunden ist, wird durch die später diskutierte NMR-spektroskopische Konformationsanalyse von **16** beantwortet werden.

⁸⁾ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* [London] **21**, 1027 (1965).

⁹⁾ G. Snatzke und J. Himmelreich, *Tetrahedron* [London] **23**, 4337 (1967).

Das Hexahydropyridazin **15** ist als cyclische Hydrazoverbindung leicht dehydrierbar. So entsteht mit gelbem Quecksilberoxid die Azo-Verbindung **19**, die jedoch spontan in das cyclische Hydrazon **7** umlagert. UV-Spektroskopisch ist **19** als Zwischenstufe nicht nachweisbar. Die Azo-Hydrazon-Umlagerung könnte außer zum C-6 auch zum C-3 erfolgen, wobei ein cyclisches Hydrazon der 1,5-Didesoxy-5-hydrazino-D-*threo*-pentulose zu erwarten wäre. Dies Produkt ist in der Oxydationsmischung nicht nachweisbar. Offenbar erfolgt die Protonenablösung erheblich leichter vom C-6, so daß die Tautomerisierung nur in dieser Richtung abläuft. Die durch die benachbarte Methylgruppe am C-3 bedingte erhöhte Elektronendichte dürfte die Protonenabspaltung vom C-3 erschweren. Mit diesen Befunden stehen Beobachtungen bei der Quecksilberoxid-Dehydrierung von 3,6-Dimethyl-hexahydropyridazin in guter Übereinstimmung¹⁰⁾. Bei dieser Verbindung ist die Ablösung des Protons am C-3 und C-6 erschwert. Die Umlagerung der Azoverbindung zum Hydrazon erfolgt daher hier so langsam, daß es möglich ist, die Azozwischenstufe UV-spektroskopisch nachzuweisen¹⁰⁾.

Nach Meyer und Gabler¹¹⁾ haben wir ferner aus DL-1,2;3,4-Diepoxy-butan mit Hydrazin *trans*-Hexahydropyridazindiol-(4,5) (**14**) dargestellt. Dessen Oxydation mit Quecksilberoxid ergibt in entsprechender Reaktion über **18** das cyclische Hydrazon **20** (NMR, s. Tab.).

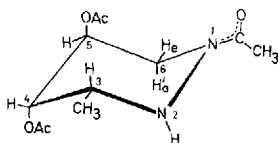
Chemische Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den NMR-Spektren. Innerer Standard TMS, in Wasser DSS (Natrium-2,2-dimethyl-2-sila-pentan-sulfonat-(5))

Substanz	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	CH ₃	NCH ₃	Acetyl	Lösungsmittel
4	5.61	5.73	6.05	6.26	—	—	8.71	—	—	D ₂ O
7	—	—	6.90	6.30	6.18	3.22	8.86	—	—	D ₂ O
6	—	5.93	6.73	5.25	4.95	3.18	8.93	—	7.79 (3H); 7.88 (3H) 7.93 (6H)	CDCl ₃
8	—	—	7.08	6.16	6.16	3.23	8.86	7.15	—	D ₂ O
9	—	—	6.80	4.92	4.92	3.39	8.85	7.02	7.90 (6H)	CDCl ₃
20	—	—	6.90(2H)	6.10	6.10	3.26	—	—	—	D ₂ O
16	—	6.42	6.63	5.23	5.10	5.42 (e) 6.93 (a)	8.99	—	7.85; 7.89 7.99	CDCl ₃
21	—	—	5.22 (e) 6.82 (a)	5.16	5.16	5.22 (e) 6.82 (a)	—	—	7.86; 7.94	CDCl ₃

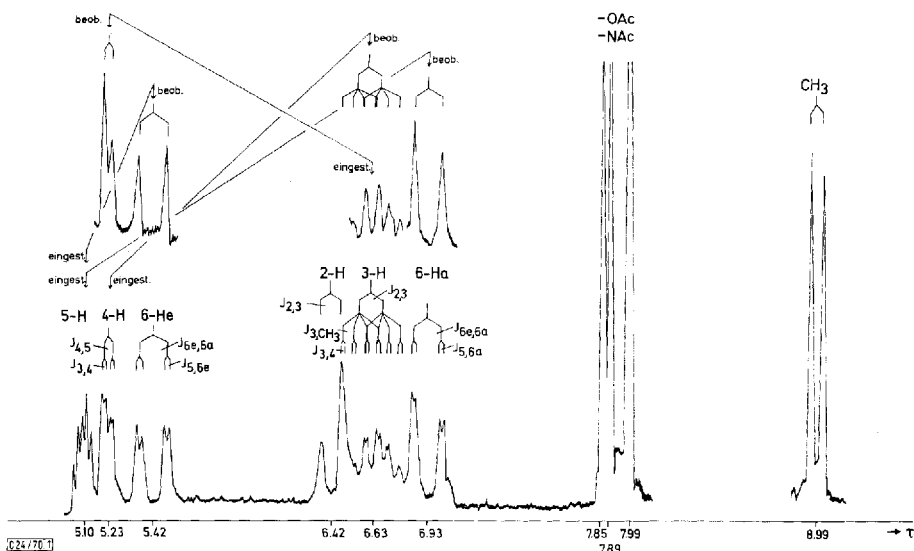
Substanz	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	J_{a, CH_3}	$J_{4,6}$	$J_{5,5}$	J_{4, CH_3}	Lösungsmittel
4	1.5	4.3	1.8	—	—	—	—	—	7.0	D ₂ O
7	—	—	2.2	3.0	3.0	6.5	1.8	1.4	—	D ₂ O
6	—	12.5	2.0	2.5	2.0	6.0	—	—	—	CDCl ₃
8	—	—	—	—	2.3	7.0	1.3	—	—	D ₂ O
9	—	—	3.0	—	2.5	6.0	1.3	—	—	CDCl ₃
20	—	—	—	—	2.0	—	1.4	—	—	D ₂ O
16	$J_{2,3}$	$J_{3e,3a}$	$J_{3e,4}$	$J_{3a,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6e}$	$J_{5,6a}$	$J_{6e,6a}$	J_{3, CH_3}	CDCl ₃
21	—	14.0	<1.0	2.0	—	<1.0	2.0	14.0	—	CDCl ₃

¹⁰⁾ S. G. Cohen und R. Zand, J. Amer. chem. Soc. **84**, 586 (1962).

¹¹⁾ H. R. Meyer und R. Gabler, Helv. chim. Acta **46**, 2685 (1963).



16 a



NMR-Spektrum (100 MHz) von 1-Acetyl-L-xylo-4,5-diacetoxy-3-methyl-hexahydropyridazin (16) in CDCl_3 . Innerer Standard TMS

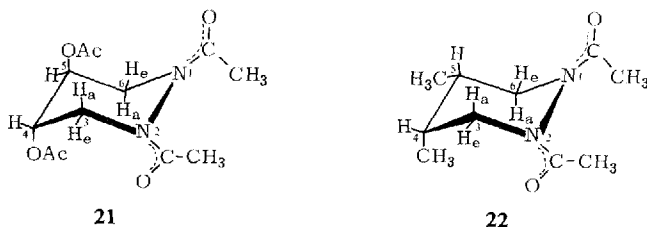
Sehr instruktiv ist das NMR-Spektrum von **16** (Abbild.), das vollständig mit Hilfe von Doppelresonanzexperimenten analysiert werden konnte. Das NH-Proton (2-H) koppelt mit 3-H ($J_{2,3}$ 12.5 Hz). 3-H ist leicht an der Quartett-Aufspaltung durch die Methylgruppe zu erkennen. Damit ist bewiesen, daß N-2 unsubstituiert ist. Die Acetylierung erfolgt, da offenbar N-2 durch sterische Hinderung der benachbarten Methylgruppe am C-3 abgeschirmt wird, nur am N-1, so daß aus **15** nur ein Triacetat erhalten werden kann. Infolge gehinderter Rotation der N-Acetyl-Gruppe in **16** ist das Auftreten zweier Rotamerer zu erwarten. Das Spektrum (Abbild.) zeigt jedoch keine Signalverdoppelungen und ist von -47 bis 140° unverändert. Hieraus ist zu schließen, daß eines der beiden Rotameren weit bevorzugt vorliegt.

Die Strukturzuordnung des bevorzugten Rotameren folgt aus einer Betrachtung der chemischen Verschiebung der Protonen am C-6. Das Modell der magnetischen Wirkung einer Acetamino-Gruppe auf α -Methylenprotonen zeigt, daß die Frequenzauflösung zwischen axialem und äquatorialem Proton für das *cis*-Isomere 1.5–2.0 ppm und für das *trans*-Isomere 0.5–0.8 ppm beträgt¹²⁾. Die erkennbare große Frequenzauflösung zwischen 6-H_e und 6-H_a von 1.51 ppm zeigt eindeutig, daß nur *das* Rotamere vorliegt, in dem die Amidcarbonylgruppe vom benachbarten Stickstoff

¹²⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

abgewandt ist, wie **16a** (Abbild.) zeigt. Ein ähnliches Verhalten hatten wir an einem monoacetylierten Pyrazolidin-Zucker beobachtet¹³⁾. Aus der großen Frequenzaufspaltung der Protonen an C-6 ergibt sich ferner, daß beide Protonen eine nahezu ideale axial- bzw. äquatoriale-Stellung in Bezug auf die Amidgruppe einnehmen müssen. Hieraus ergibt sich die Gesamtkonformation des Moleküls, denn die kleinen Kopplungen $J_{5,6e}$ 2.5 und $J_{5,6a}$ 2.0 Hz zeigen, daß 5-H äquatorial, und $J_{4,5}$ 4.0 und $J_{3,4}$ 2.0 Hz, daß auch 4-H äquatorial steht. Als bevorzugte Konformation liegt somit **16a** (Abbild.) mit zwei axialen Acetoxygruppen vor.

14 läßt sich vollständig zum Tetraacetat **21** acetylieren, da jetzt die sterische Hinderung der Methylgruppe entfällt. Von **21** liegen bereits NMR-Daten vor, die jedoch unzutreffend zugeordnet sind¹⁴⁾. Die bedeutende Frequenzaufspaltung der Protonen an C-3 und C-6 von 1.62 ppm bei **21** dürfte eindeutig auf die Wirkung einer *cis*-ständigen Amidcarbonylgruppe zurückzuführen sein, da nur dann das äquatoriale Proton stark zu tiefem Feld verschoben wird¹²⁾. Bemerkenswert ist, daß das Spektrum von **21** auf eine voll symmetrische Form des Moleküls schließen läßt, denn 3-H_c und 6-H_e, 3-H_a und 6-H_a sowie 4-H und 5-H sind magnetisch äquivalent. Hieraus ist zu schließen, daß nur ein symmetrisches Rotamerer vorliegen kann, welches auf Grund der großen Frequenzaufspaltung der Protonen an C-3 bzw. C-6 ohne Zweifel nur die Form sein kann, in der beide Amidcarbonylgruppen voneinander weggewandt sind. Die kleinen Kopplungen $J_{3e,4}$, $J_{3a,4}$ und $J_{5,6e}$, $J_{5,6a}$ (Tab.) sprechen für eine Axialstellung der Acetoxygruppen, so daß sich als bevorzugte Form die Konformation **21** ergibt. Price, Sutherland und Williamson¹⁵⁾ haben das NMR-Spektrum des Hexahydropyridazin-Derivates **22** veröffentlicht, aus dem sie auf eine Sesselkonformation schließen. Dem Spektrum ist jedoch aus der großen Frequenzaufspaltung der Protonen am C-3 und C-6 ferner zu entnehmen, daß auch hier wie bei **21** das weit bevorzugte Rotamere die Form darstellt, in der beide Amidcarbonylgruppen voneinander abgewandt angeordnet sind. Auf Grund der starken Dipolwechselwirkungen einer Carbonylgruppe läßt sich die sehr starke Bevorzugung dieser Form durchaus verstehen.



Das partiell entacetylierte Monoacetat **17** ist die einzige untersuchte Verbindung, bei der ein kleiner Anteil des anderen Rotameren nachweisbar ist. Dicht neben dem Methylsignal der *N*-Acetylgruppe ($\tau = 7.82$ ppm) findet sich ein kleines zweites Signal (20% der Intensität) einer *N*-Acetylgruppe ($\tau = 7.90$ ppm), das beim Erhitzen auf 68° mit dem größeren Signal zusammenfällt. Das Spektrum von **17** ist für eine vollständige Analyse zu kompliziert, jedoch dürfte das bevorzugte Rotamere der Form **16a** entsprechen.

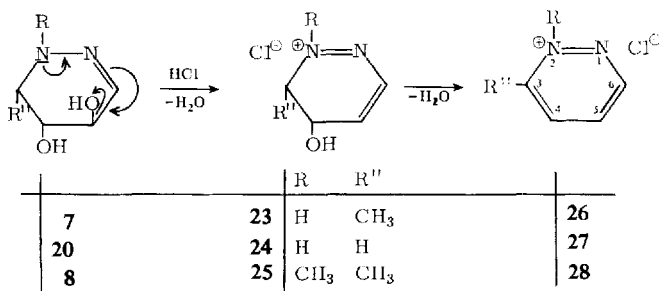
¹³⁾ H. Paulsen und D. Stoye, Chem. Ber. **102**, 3833 (1969).

¹⁴⁾ W. Koch und H. Zollinger, Helv. chim. Acta **46**, 2697 (1963).

¹⁵⁾ B. Price, O. Sutherland und F. G. Williamson, Tetrahedron [London] **22**, 3477 (1966).

Weiterhin wurde das Verhalten des cyclischen Hydrazons **7** in saurer Lösung untersucht. Piperidin-Zucker z. B. aus 5-Amino-aldosen¹⁶⁾ oder 6-Amino-ketosen¹⁷⁾ gehen bei Einwirkung von Salzsäure äußerst leicht unter Abspaltung von 3 Mol Wasser in Pyridinderivate über. Eine ganz entsprechende Reaktion tritt beim Erwärmen von **7** mit Salzsäure ein. Unter Abspaltung von 2 Mol Wasser wird das aromatische Pyridazin-System gebildet. Das isolierte 3-Methyl-pyridazin **26** wurde mit authentischer Substanz¹⁸⁾ identifiziert.

Die Reaktion läßt sich ausgezeichnet NMR-spektroskopisch verfolgen, wenn **7** in $2n$ DCl bei 80° erhitzt wird. Nach 10 Min. ist das Hydrazonspektrum von **7** vollständig verschwunden, und man erhält quantitativ das Spektrum des Pyridazins **26**. Durch vorsichtigere Hydrolysenversuche gelingt es nicht, eine hydrolytische Ringöffnung zur offenkettigen 4,5-Didesoxy-4-hydrazino-L-xylose nachzuweisen. Auch wenn das blockierte offenkettige Acetal **2** mit $2n$ HCl bei 80° behandelt wird, erhält man offenbar über **7** als Reaktionsprodukt ausschließlich das Pyridazin **26**. Im Primärschritt der Wasserabspaltungsreaktion aus **7** sollte die unter Elektronenverschiebung und Allylabspaltung einer Hydroxylgruppe gebildete Zwischenstufe **23** entstehen. Durch sofortige weitere Eliminierung der allylständigen Hydroxylgruppe erfolgt Wasserabspaltung zum Pyridazin **26**. Das unsubstituierte cyclische Hydrazon **20** verhält sich bei Säureeinwirkung völlig analog. Mit $2n$ HCl geht es bei 80° , vermutlich über **24**, vollständig in das bekannte Pyridazin **27**¹⁹⁾ über.



N-Alkyl-substituierte Piperidin-Zucker reagieren bei Säurebehandlung ebenfalls leicht unter Wasserabspaltung zu *N*-Alkyl-pyridinium-Derivaten^{20, 21)}. Um zu prüfen, ob *N*-alkylierte cyclische Hydrazone sich entsprechend verhalten, wurde das *N*-Methyl-hydrazon **8** mit Salzsäure behandelt. Unter gleichen Bedingungen wie bei **7** läßt sich Wasserabspaltung und vollständige Überführung in das Pyridaziniumsalz **28** beobachten. Die Umwandlung von 4-Hydrazino-aldosen in Pyridazinderivate kann also durch eine α -*N*-Alkylierung der Hydrazinogruppe nicht blockiert werden.

¹⁶⁾ H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem. **692**, 200 (1966).

¹⁷⁾ H. Paulsen, I. Sangster und K. Heyns, Chem. Ber. **100**, 802 (1967).

¹⁸⁾ W. G. Overend und L. F. Wiggins, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3500.

¹⁹⁾ K. Eichenberger, R. Rometsch und J. Druey, Helv. chim. Acta **37**, 1298 (1954).

²⁰⁾ H. Paulsen, K. Todt und K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. **679**, 168 (1964).

²¹⁾ H. Paulsen und G. Steinert, Chem. Ber. **100**, 2467 (1967).

Beschreibung der Versuche

Die Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel G nach *Stahl* verfolgt. Laufmittel: Benzol/Äthanol (3:1 + 3.2% Wasser); Äthanol/Wasser (4:1); Äthanol/konz. NH_3 (4:1); Anfärbung: alkalische KMnO_4 -Lösung; Anilin/Diphenylamin in äthanolischer H_3PO_4 -Lösung; Joddampf.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Infracord-Spektrophotometer, UV-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer aufgenommen. Optische Drehungen wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter-141 in 1-cm-Küvetten bestimmt; für NMR-Spektren standen das A 60- und HA 100-Gerät von Varian zur Verfügung. Entkopplungsversuche wurden nach der Frequenz-Sweep-Methode ausgeführt. CD-Messungen wurden am Roussel-Jouan-Dichrographen in Wasser vorgenommen. Für Massenspektren stand das Atlas-Gerät MAT SM 1 zur Verfügung.

4,5-Didesoxy-4-hydrazino-2,3-O-isopropyliden-L-xylose-diäthylacetal-hydro-p-toluolsulfonat (2): 10.8 g 5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-4-O-p-toluolsulfonyl-D-arabinose-diäthylacetal (**1**)² werden in 11 ccm absol. Butanol mit 45 ccm wasserfreiem Hydrazin 24 Stdn. im Stickstoffstrom unter Rückfluß (Ölbadtemp. 140–145°) erhitzt. Die klare Lösung wird i. Vak. bei 50° zum Sirup eingedampft. Nach Lösen des Sirups in CHCl_3 fällt Hydraziniumtosylat kristallin aus und wird abfiltriert. Das zum Sirup eingeeengte Filtrat nimmt man in Äther auf und fällt mit ätherischer p-Toluolsulfonsäure-Lösung bis pH 4–5 das kristalline Salz des 4-Hydrazinozuckers aus. Das bereits sehr reine Salz kann aus CHCl_3 /Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 7.2 g (62%), Schmp. 131°, $[\alpha]_D^{20}$: +1.77° (c = 2 in CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (434.6) Ber. C 52.60 H 7.90 N 6.45 S 7.39

Gef. C 52.88 H 7.99 N 6.98 S 7.46

4,5-Didesoxy-4-hydrazino-L-xylose-Schwefligsäure-Addukt (4): In die Lösung von 16.0 g **2** in 25 ccm Wasser leitet man 24 Stdn. SO_2 ein. Danach gibt man 3 g kristalline p-Toluolsulfonsäure hinzu und leitet weitere zwei Tage SO_2 ein. Nach Zugabe von etwa 150 ccm Äthanol beginnt langsam die Kristallabscheidung des Adduktes, die nach 1–2 Tagen beendet ist. Aus Wasser/Äthanol Ausb. 2.7 g (32%), Schmp. 128–130° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +15.8° (c = 1 in Wasser).

$\text{C}_5\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (230.3) Ber. C 26.10 H 6.12 N 12.15 S 13.91

Gef. C 26.42 H 5.86 N 12.50 S 14.44

Durch Ausfällen aus der Mutterlauge mit Äther können weitere 2.6 g Addukt als Sirup gewonnen werden. Es ist zweckmäßig, den Sirup sofort mit gesättigter $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung zu zersetzen, um die kristalline Stufe **7** zu isolieren. Gesamtausb. 5.3 g (62%).

L-xylo-4,5-Dihydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin (7): 1.0 g Hydrogensulfit-Addukt **4** wird in 30 ccm gesättigter Bariumhydroxid-Lösung 30 Min. stehengelassen. Nach Abzentrifugieren von BaSO_3 wird die alkalische Lösung mit Kohlendioxid bis pH 7.5 neutralisiert. Die filtrierte Lösung wird zu einem farblosen Sirup eingeeengt, der nach einmaligem Abdampfen mit Methanol spontan kristallisiert. Aus Äthanol/Petroläther Ausb. 460 mg (81%), Schmp. 133°, $[\alpha]_D^{20}$: –445° (c = 1 in Wasser). – UV (H_2O): λ_{max} 238 nm (ϵ 4420). – CD (H_2O): $[\Theta]$ – 83160 bei 238 nm.

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (130.2) Ber. C 46.20 H 7.74 N 21.55 Gef. C 46.41 H 7.68 N 20.76

2-Acetyl-L-xylo-4,5-diacetoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazinium-(2)-acetat (6): 100 mg **7** in 2 ccm wasserfreiem Pyridin werden mit 0.5 ccm Acetanhydrid 12 Stdn. stehengelassen.

Dann gießt man auf Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die vereinigten Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Um restliches Pyridin zu entfernen, wird mehrmals mit Toluol i. Vak. abgedampft. Nach Abdampfen mit Äther erfolgt spontan Kristallisation. Aus Äthanol/Petroläther Ausb. 200 mg (82%), Schmp. 135–137°, $[\alpha]_D^{20}$: +1.4° ($c = 0.7$ in CHCl_3). — IR (KBr): NH 3350, 1530, OAc 1750, Amid-CO 1680/cm. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5[\text{CH}_3\text{CO}_2]$ (316.3) Ber. C 49.40 H 6.33 N 8.85 Gef. C 49.40 H 6.42 N 8.77

4.5-Didesoxy-4-[α -methyl-hydrazino]-L-xylose-Schwefligsäure-Addukt (5): 6.0 g **1** werden in 6 ccm absol. Butanol und 12 ccm *Methylhydrazin* 3–4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird i. Vak. zum Sirup eingedampft. Beim Erkalten kristallisiert der größte Teil des *N*-Methyl-hydraziniumtosylats aus. Man nimmt den Sirup mit Chloroform auf und filtriert das Salz ab. Restliches Salz wird durch Entionisierung mit Amberlite IR 45 (OH^- -Form) entfernt (Elutionsmittel $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1). Das aus dem Eluat als Sirup erhaltene **4.5-Didesoxy-2.3-O-isopropyliden-4-[α -methyl-hydrazino]-L-xylose-diäthylacetal (3-Base)** wird ohne Reinigung weiter verarbeitet. Man löst den Sirup in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ und leitet SO_2 ein. Nach 20 Stdn. werden 2.1 g krist. *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und weitere zwei Tage SO_2 eingeleitet. Nach Zusatz von Äthanol und Äther kristallisiert das *Hydrogensulfit-Addukt* aus. Ausb. 1.25 g (34%), Schmp. 118–120° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +17° ($c = 0.9$ in Wasser).

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (244.3) Ber. C 29.55 H 6.59 N 11.47 S 13.10

Gef. C 29.08 H 6.58 N 11.25 S 13.19

Weitere 20% Hydrogensulfit-Addukt lassen sich durch Ausfällen mit Äther als Sirup gewinnen, wie bei **4** beschrieben.

2-Methyl-L-xylo-4.5-dihydroxy-3-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-pyridazin (8): 300 mg **5** werden in 10 ccm gesättigter *Ba(OH)*₂-Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. stehengelassen. Die Aufarbeitung wie bei **7** liefert **8** als Sirup. Ausb. 135 mg (76%), $[\alpha]_D^{20}$: –245° ($c = 0.5$ in Äthanol). — CD (H_2O): $[\Theta]$ –16665 bei 240 nm.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (144.2) Ber. C 50.00 H 8.37 N 19.45 Gef. C 50.39 H 8.43 N 18.62

2-Methyl-L-xylo-4.5-diacetoxy-3-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-pyridazin (9): Nach Stehenlassen von 70 mg **8** in 1 ccm *Pyridin* mit 0.3 ccm *Acetanhydrid* über Nacht wird wie bei **6** aufgearbeitet. Kristallisation aus Petroläther bei 0°. Ausb. 80 mg (72%), Schmp. 57.5°, $[\alpha]_D^{20}$: –302° ($c = 0.7$ in Chloroform).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (228.3) Ber. C 52.55 H 7.05 N 12.28 Gef. C 52.55 H 7.17 N 11.75

L-xylo-4.5-Dihydroxy-3-methyl-hexahydropyridazin (15): 200 mg cyclisches *Hydrazon 7* werden in 3 ccm Äthanol und 5 ccm *Hydrazin* (80proz.) nach Zusatz einer Spatelspitze *Raney-Nickel* etwa 18 Stdn. bei 35–40° reduziert, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Im Dünnschichtchromatogramm ist kein **7** mehr nachweisbar, es sind zwei neue Produkte zu erkennen. Man engt nach Filtrieren bei 40° i. Vak. zum Sirup ein und nimmt in Äthanol auf. Nach Zusatz von etwas Petroläther kristallisieren 25 mg **15** aus. Die Mutterlauge wird zu einem Sirup eingedampft und bei 0.1 Tor/140–160° sublimiert. Ausb. 90 mg (44%), Schmp. 175°, $[\alpha]_D^{20}$: –33° ($c = 0.8$ in absol. CH_3OH).

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (132.2) Ber. C 45.45 H 9.14 N 21.20 Gef. C 44.84 H 9.04 N 20.66

Das zweite entstandene Produkt **12** zersetzt sich bei der Sublimation und kann nur nach Peracetylierung des Gemisches **12/15** als **13** (siehe unten) gewonnen werden.

1-Acetyl-L-xylo-4.5-diacetoxy-3-methyl-hexahydropyridazin (16): 200 mg **7** werden, wie vorher beschrieben, hydriert und eingedampft. Der getrocknete Sirup (24 Stdn. über P_2O_5) wird in 3 ccm *Pyridin* und 1 ccm *Acetanhydrid* gelöst. Nach 24 Stdn. wird auf Eiswasser

gegossen und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Nach Einengen der getrockneten vereinigten Chloroformextrakte wird das Pyridin dreimal mit Toluol i. Vak. abgedampft und der Sirup zweimal mit heißem Benzol ausgezogen. Nach Eindampfen der Benzollösung erhält man Kristalle, die aus Benzol/Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 200 mg (51%), Schmp. 123°, $[\alpha]_D^{20}$: -23.4° ($c = 0.7$ in CHCl_3). — IR (KBr): NH 3350, 1530, OAc 1740, Amid-CO 1640/cm. — MS: Molekül-Ion bei MZ 258.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (258.3) Ber. C 51.10 H 7.02 N 10.84 Gef. C 51.59 H 6.93 N 10.59

1,4-Bis-acetamino-2,3-di-O-acetyl-1,4,5-tridesoxy-1-xylit (**13**): Der nach der Benzolextraktion bei der Darstellung von **16** verbleibende Rückstand wird aus Äthanol/Petroläther kristallisiert. Ausb. 50 mg (11%), Schmp. 202°, $[\alpha]_D^{20}$: -46.1° ($c = 0.6$ in absol. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). — IR (KBr): OAc 1735, Amid I 1630, Amid II 1520/cm. — MS: Molekül-Ion bei MZ 302.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (302.3) Ber. C 51.65 H 7.34 N 9.28 Gef. C 51.20 H 7.26 N 9.10

Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn 200 mg **7** in 20 ccm Wasser mit *Raney-Nickel* bei 3 atü bei Raumtemp. hydriert werden. Nach Einengen der Lösung wird der getrocknete Sirup wie bei **16** acetyliert und aufgearbeitet. Aus Äthanol/Petroläther 120 mg Kristalle.

1-Acetyl-1-xyllo-4,5-dihydroxy-3-methyl-hexahydropyridazin (**17**): 150 mg **16** werden in 3 ccm absol. Methanol mit einigen Tropfen $\text{Ba}(\text{OCH}_3)_2$ -Lösung versetzt. Nach 2 Stdn. wird eingengt und mit Wasser aufgenommen. Mit *Kohlendioxid* wird das BaCO_3 ausgefällt. Der nach dem Einengen erhaltene Sirup kristallisiert und wird aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 88 mg (87%), Schmp. 130–131°, $[\alpha]_D^{20}$: $+1.9^\circ$ ($c = 1.7$ in Methanol).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (174.2) Ber. C 48.30 H 8.10 N 16.10 Gef. C 47.84 H 8.08 N 15.14

Dehydrierung des 1-xyllo-4,5-Dihydroxy-3-methyl-hexahydropyridazins (**15**): 50 mg **15** werden in 3 ccm absol. Methanol mit 250 mg gelbem *Quecksilberoxid* 18 Stdn. geschüttelt. Es ist im Dünnschichtchromatogramm dann nur ein Produkt nachweisbar, das mit **7** identisch ist. Der Festkörper wird abzentrifugiert. Der durch Eindampfen erhaltene Sirup stimmt UV- und NMR-spektroskopisch mit **7** überein.

trans-4,5-Dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin (**20**): 200 mg *trans-4,5-Dihydroxy-hexahydropyridazin* (**14**)¹¹ werden in 5 ccm Methanol und 2 ccm Wasser 18 Stdn. mit 500 mg gelbem *Quecksilberoxid* geschüttelt. Danach wird vom HgO/Hg -Festkörper abzentrifugiert, mit Methanol gewaschen und das Zentrifugat zum Sirup eingengt. Dieser wird in Äthanol aufgenommen, um restliches HgO durch Filtrieren zu entfernen. Nach Zusatz von Petroläther erfolgt bei -10° Kristallisation. Ausb. 110 mg (57%), Schmp. 97–99°. — UV (H_2O): λ_{max} 244 nm ($\epsilon = 3820$).

$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (116.1) Ber. C 41.40 H 6.94 N 24.15 Gef. C 41.26 H 7.01 N 23.77

3-Methyl-pyridazin (freie Base von **26**)

a) 100 mg cyclisches *Hydrazon 7* werden in 1 ccm 2*n* *HCl* 10 Min. auf dem Wasserbad auf 80° erhitzt. Die braune Lösung wird mit 5*n* *KOH*-Lösung stark alkalisch gemacht und die freie Base durch sechsmalige Extraktion mit je 10 ccm Äther abgetrennt. Nach Abdampfen des Äthers bleibt eine hellgelbe Flüssigkeit zurück, die i. Vak. destilliert wird. Ausb. 45 mg (63%), mit der nach *Overend*¹⁸) hergestellten Verbindung IR-, UV- und NMR-spektroskopisch übereinstimmend. Das *3-Methyl-pyridazin* wird durch Lösen in Äthanol und Einleiten von trockenem *Chlorwasserstoff* in das kristalline *Monohydrochlorid* übergeführt. — NMR von **26** (*HCl*-Salz, in D_2O): 4-H $\tau = 1.52$, 5-H 1.52, 6-H 0.62, CH_3 6.98 ppm.

b) In gleicher Weise aus *4,5-Didesoxy-4-hydrazino-2,3-O-isopropyliden-1-xyllose-diäthyl-acetal-hydrotosylat* (**2**) hergestellt.

Pyridazinhydrochlorid (27): 70 mg **20** werden in 0.5 ccm 2*n* DCl 10 Min. auf 80° erhitzt. Die NMR-Aufnahme der dunkelroten Lösung zeigt, daß das Hydrazonspektrum vollständig in das Pyridazinspektrum übergegangen ist. Aufgearbeitet wird wie bei 3-Methyl-pyridazin. Ausb. 35 mg (71%). UV- und NMR-Spektren stimmen mit denen von *Pyridazin*¹⁹⁾ überein. --- NMR (in D₂O): 3-H und 6-H $\tau = 0.76$, 4-H und 5-H 1.73 ppm.

2,3-Dimethyl-pyridazinium-chlorid (28): 30 mg **8** werden in 0.4 ccm 2*n* DCl 15 Min. auf 80° erhitzt. Im NMR-Spektrum ist eine quantitative Wasserabspaltung zum *Pyridaziniumsalz 28* zu erkennen. --- NMR: 4-H $\tau = 1.55$, 5-H 1.55, 6-H 0.65, CH₃ 6.98, NCH₃ 5.40 ppm.

[24/70]