

Heterocyclische Dicarbonsäureester, II¹⁾

Zur Reaktion von 2,3-Bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydrofuranen mit Hydrazin und 1,2,3,6-Tetrahydropyridazin. — Synthese von 3-Hydroxy-4-(2-hydroxyalkyl)-5-pyrazolcarbonsäure-Derivaten

Jochen Lehmann*, Udo Kraatz und Friedhelm Korte

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168
Eingegangen am 29. November 1972

Bei der Behandlung der 2,3-Bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydrofurane **10a–c** mit überschüssigem Hydrazinhydrat entstehen, im Gegensatz zum Verhalten der analogen 5,6-Dihydro-4*H*-pyran- und Furandicarbonsäureester **1** und **4**, nicht die entsprechenden Dihydrazide, sondern es tritt Ringöffnung zu den 3-Hydroxy-4-(2-hydroxyalkyl)-5-pyrazolcarbonsäurehydraziden **11a–c** ein. Unter schonenden Bedingungen läßt sich der 5-Pyrazolcarbonsäureester **12a** isolieren. Sowohl **12a** als auch **11a, c** lassen sich zu den Carbonsäuren **14a, b** verseifen. Die Ester **12a, b** entstehen ebenfalls in einer Acyllacton-Umlagerung der α -Alkoxalyl-lactone **9a, d** mit Hydrazin. Die IR- und NMR-Daten der dargestellten Verbindungen werden diskutiert.

Heterocyclic Dicarboxylic Acid Esters, II¹⁾

Reaction of 2,3-Bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydrofurans with Hydrazine and 1,2,3,6-Tetrahydropyridazine. — Synthesis of 3-Hydroxy-4-(2-hydroxyalkyl)-5-pyrazolcarboxylic Acid Derivatives

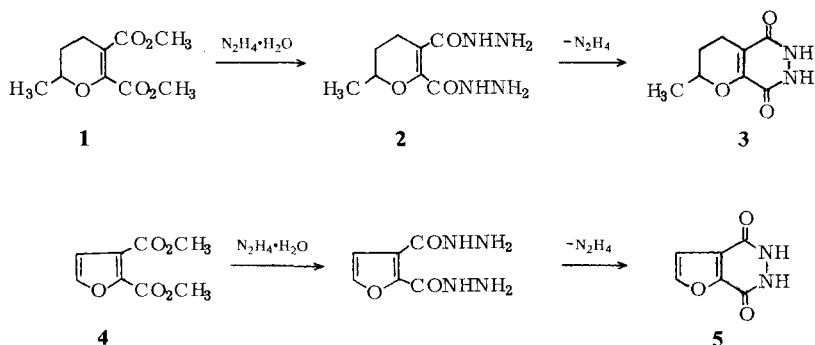
In contrast to the 5,6-dihydro-4*H*-pyran and furan dicarboxylic acid esters **1** and **4**, 2,3-bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydrofurans **10a–c** upon treatment with hydrazine do not yield the dihydrazides but undergo ring cleavage to the 3-hydroxy-4-(2-hydroxyalkyl)-5-pyrazolecarboxylic acid hydrazides **11a–c**. Under mild conditions the intermediate ester **12a** can be isolated. **12a** as well as **11a, c** can be hydrolyzed to the carboxylic acids **14a, b**. Acyllactone rearrangement of the α -alkoxalylactones **9a, d** with hydrazine also yields the esters **12a, b**. I.r. and n.m.r. data are discussed.

Vor kurzem berichteten wir über die Umsetzung von 6-Methyl-2,3-bis(methoxycarbonyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyran (**1**) mit Hydrazin zum Dihydrazid **2**, welches sich thermisch zum Pyranopyridazin **3** cyclisieren läßt¹⁾. Da diese Reaktion auch mit dem Furandicarbonsäureester **4** gelingt²⁾, versuchten wir jetzt die leicht zugänglichen 2,3-Bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydrofurane **10a–c** analog einzusetzen. Mit diesen Estern wird jedoch ein völlig anderes Reaktionsverhalten beobachtet. Im Gegensatz zu **1** oder **4** tritt hier bei der Behandlung mit überschüssigem Hydrazinhydrat keine

¹⁾ I. Mitteil.: J. Lehmann, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 106, 929 (1973).

²⁾ M. Robba, M. C. Zaluski und B. Roques, C. R. Acad. Sci. 263, 814 (1966), 264, 413 (1967).

Dihydrasidbildung, sondern in exothermer Reaktion Ringöffnung und Hydrazinolyse zu den 3-Hydroxy-4-(2-hydroxyalkyl)-5-pyrazolcarbonsäure-hydraziden **11a–c** ein.



Unter schonenden Bedingungen läßt sich der 5-Pyrazolcarbonsäureester **12a** isolieren. Er tritt offensichtlich als Zwischenprodukt dieser Reaktion auf und kann durch weitere Hydrazinolyse in das Hydrazid **11a** übergeführt werden. Durch Verseifung von **12a** und **11a** erhält man in beiden Fällen die freie Carbonsäure **14a**, welche auch direkt durch Behandlung des Dihydrofurandicarbonsäurehalbesters **13** mit siedendem Hydrazinhydrat gewonnen werden kann. Obwohl die Carbonylaktivität im Diamid **6** stark herabgesetzt ist, läßt sich auch diese Verbindung mit Hydrazin zu **11a** umsetzen.

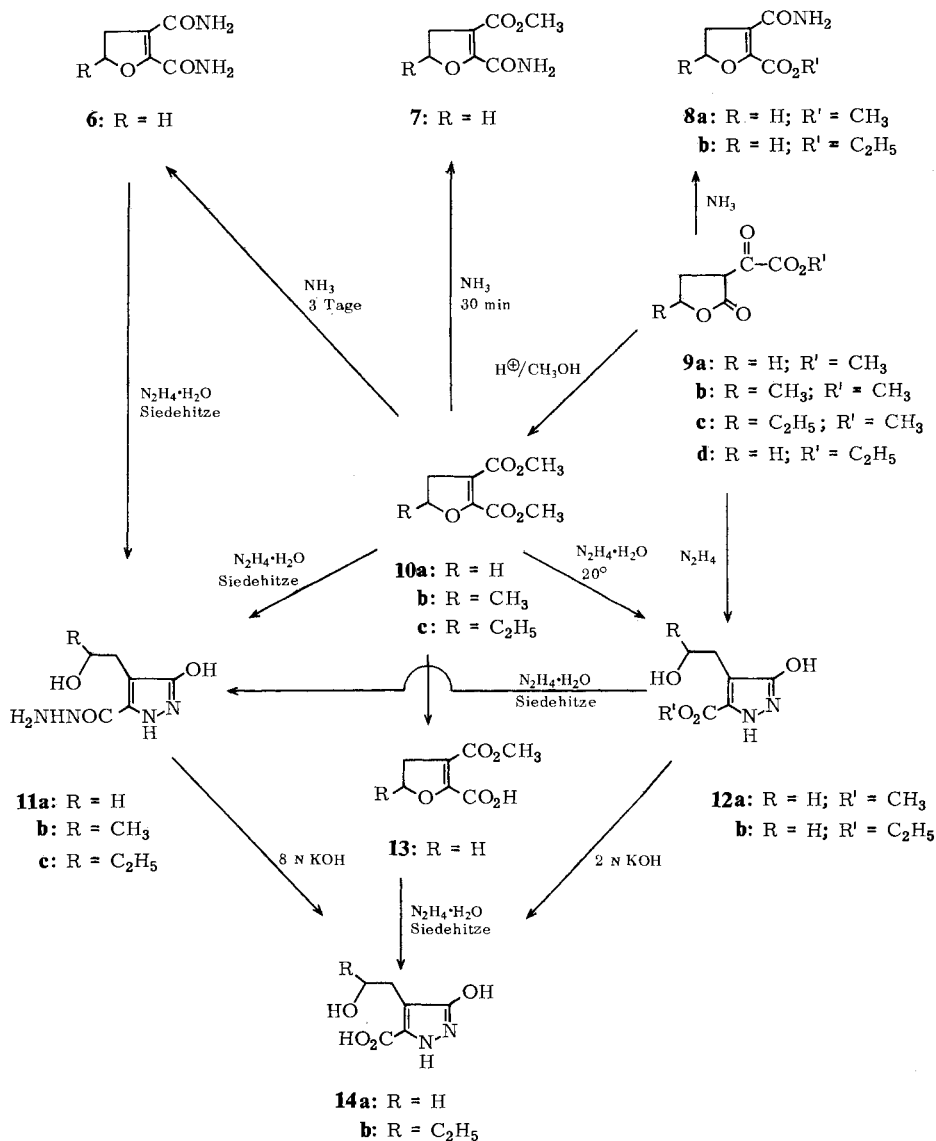
Die Diester **10a–c** werden durch sauer katalysierte Acyllactonumlagerung aus den α -Methoxallyllactonen **9a–c** dargestellt³⁾. Wir fanden nun, daß **9a, d** auch mit Stickstoffbasen wie Ammoniak oder Hydrazin eine Acyllactonumlagerung zu **8a, b** bzw. **12a, b** eingehen. Der Reaktionsablauf kann am Beispiel der Verbindung **9a** wie folgt erklärt werden:

Die größte Carbonylaktivität in **9a** besitzt die Lactoncarbonylgruppe, da der Methoxallylrest, wie das NMR-Spektrum zeigt, nahezu vollständig enolisiert ist und infolge Enolatbildung mit der Stickstoffbase weniger reaktiv sein dürfte. So setzt sich **9a** mit Ammoniak primär unter Ringöffnung zu dem nicht isolierbaren Amid **16** um. Dieses kann nun durch Drehung um die α, β -Bindung zur Konformation **16'** ein cyclisches Halbacetall bilden und unter Wasserabspaltung zum Endprodukt **8a** weiterreagieren. Daneben tritt in einer Konkurrenzreaktion Abspaltung des Oxalylrestes unter Bildung von Oxalsäurediamid und γ -Butyrolacton ein.

Bei der Umlagerung mit der bifunktionellen Stickstoffbase Hydrazin nimmt die Reaktion einen etwas anderen Verlauf. Hier ist die Aminogruppe im zunächst entstehenden Hydrazid **15** wesentlich nucleophiler als die durch Ringöffnung gebildete Hydroxylgruppe, so daß der Ringschluß jetzt ausschließlich über den Stickstoff zum Pyrazol-Derivat **12a** erfolgt.

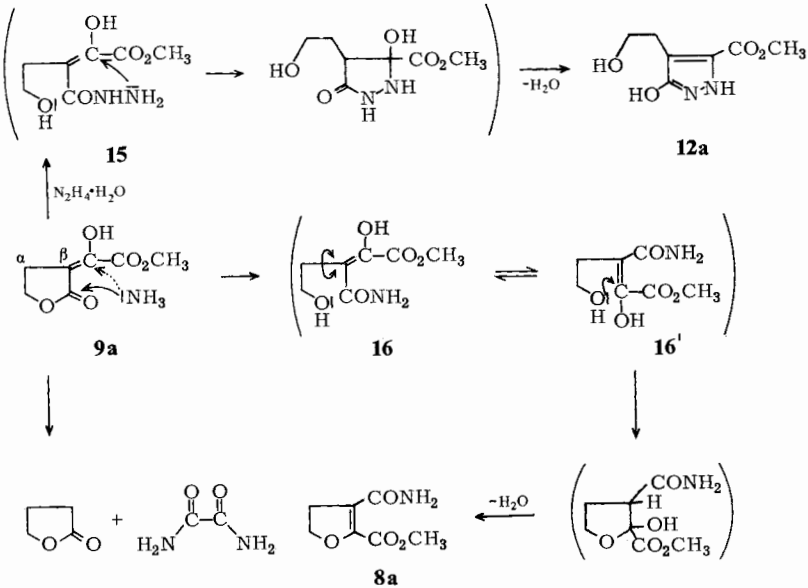
Sowohl das Ausgangsprodukt **9a** als auch das Endprodukt **10a** der sauer katalysierten Acyllactonumlagerung lassen sich also durch Einwirkung von Hydrazin in **12a** überführen. Die Vorstellung, daß die Acyllactonumlagerung als eine Folge von Gleichgewichten zu betrachten ist³⁾, findet somit eine weitere Bestätigung.

³⁾ F. Korte und K. H. Büchel, *Angew. Chem.* **71**, 709 (1959).



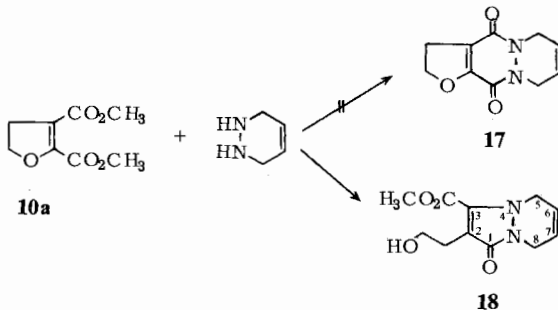
Wie die schonende Aminolyse des Dicarbonsäureesters **10a** zu **7** und die bereits beschriebene Verseifung zum Halbestер **13**⁴⁾ zeigen, ist die Estergruppierung in 2-Stellung erwartungsgemäß die reaktivere. Da aber die Isolierung des Pyrazolonesters **12a** beweist, daß gerade diese Estergruppe nicht angegriffen wird, folgt daraus, daß nicht eine Esterfunktion, sondern das C-Atom 2 unter Ringöffnung durch das Hydrazinmolekül nucleophil angegriffen wird. Dieses C-Atom vereinigt in sich die

⁴⁾ H. Machleidt, Dissertation, Univ. Hamburg 1956.



aktiven Zentren sowohl einer vinylogenen Carbonylverbindung als auch einer Enol-äthergruppierung. Schon die Einführung einer zweiten Doppelbindung jedoch bringt diese strukturelle Besonderheit zum Verschwinden und bedingt eine völlig andersartige Reaktionsweise, wie die Dihydrazidbildung aus **4** zeigt. Zusätzlich dürften aber Ringspannungseffekte eine Rolle spielen, da das 2,3-Bis(methoxycarbonyl)-5,6-dihydro-4H-pyran **1** trotz analoger Struktur mit Hydrazinhydrat das Dihydrazid **2** bildet und keine Ringöffnung erleidet.

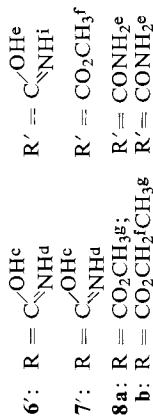
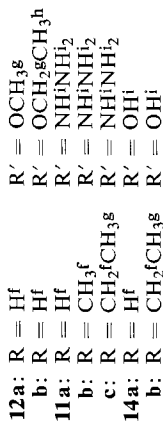
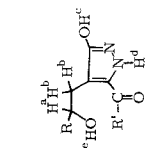
Auch die Reaktion von **10a** mit 1,2,3,6-Tetrahydropyridazin führt nicht zum Furopyridazinopyridazin **17**, sondern unter Ringöffnung zum Pyrazolo[1,2-*a*]pyridazin **18**.



Spektroskopischer Teil

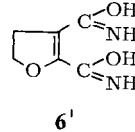
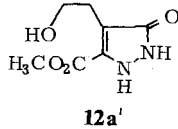
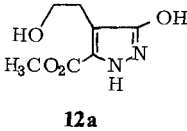
Das Fehlen einer Amidbande im Bereich von $1600-1700\text{ cm}^{-1}$ in den IR-Spektren der Verbindungen **12a** und **b** deutet darauf hin, daß diese und auch die anderen Pyrazole nicht die Pyrazolonstruktur **12a'** haben, sondern im festen Zustand in der

Spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen. NMR (TMS $\tau = 10$, in DMSO- d_6). IR (cm $^{-1}$, in KBr)



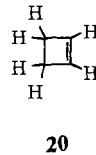
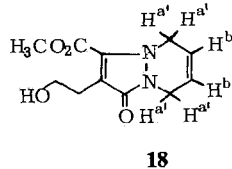
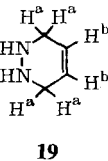
Verb.	Ha	Hb	Hc,d,e,i	Hf	Hg	Hh	vC=O	vNH/OH
12a	6.49 (T)	7.25 (T)	-1.0-2.5	6.49 (T)	6.21	—	1705	3310
b	6.41 (T)	7.18 (T)	-2.0-1.0	6.41 (T)	5.67 (M)	8.68 (T)	1720	3465
11a	6.48 (T)	7.37 (T)	1.6-5.2	6.48 (T)	—	—	1640	3440/3270/3170
b	6.22 (T)	7.48 (D)	1.0-4.8	8.91 (D)	—	—	1650	3280/3180
c	6.48 (T)	7.42 (D)	1.6-4.8	8.67 (M)	9.12 (T)	—	1645	3280/3190
14a	6.41 (T)	7.21 (T)	0.4-2.0	6.41 (T)	—	—	1685	3470
b	6.38 (T)	7.30 (D)	3.3-5.0	8.71 (M)	9.15 (T)	—	1705	3270
6'	5.62 (T)	7.03 (T)	0.72/1.68 2.03/2.82	—	—	—	—	3450/3260/3110
7'	5.50 (T)	7.08 (T)	1.76/2.31	6.35	—	—	1680	3240/3300
8a	5.65 (T)	6.81 (T)	3.2-3.9	—	6.11	—	1720/1690	3395/3285
b	5.65 (T)	6.90 (T)	3.2-3.9	5.65 (M)	8.62 (T)	—	1720/1690	3405/3300

tautomeren 3-Hydroxypyrazolform **12a** vorliegen. Zudem tritt bei allen dargestellten 3-Hydroxypyrazolen die typische sehr breite Bande assoziierter OH-Gruppen auf.



Die NMR-Spektren der Amide **6**, **7** und **8a, b** (in DMSO- d_6) zeigen eine weitere Besonderheit. So gibt das Diamid **6** vier getrennte Singulets bei $\tau = 0.72, 1.68, 2.03$ und 2.82 , die bei D_2O -Zusatz verschwinden und in der Integration jeweils einem Proton entsprechen. Demnach liegt **6** tatsächlich in der Hydroxyimidform **6'** vor. Dies gilt auch für das Esteramid **7**, nicht jedoch für die Verbindungen **8a, b**. In den Spektren dieser beiden Esteramide erscheint jeweils ein Singulett für zwei Protonen bei $\tau = 3.2-3.9$.

Ungewöhnlich sind die NMR-Spektren (in $CDCl_3$) des 1,2,3,6-Tetrahydropyridazins **19** und des Pyrazolo[1,2-*a*]pyridazins **18**. In beiden Fällen unterliegen die chemisch nicht äquivalenten Protonen H^a und H^b ($H^{a'}$ und $H^{b'}$) trotz stark unterschiedlicher chemischer Verschiebung keiner gegenseitigen Aufspaltung und erscheinen bei $\tau = 4.22$ und 6.04 ($\tau = 4.11$ und 5.67) als Singulets. Lediglich die geringfügige Verbreiterung der Vinylprotonensignale läßt auf eine schwache Aufspaltung mit sehr kleiner Kopplungskonstante schließen.

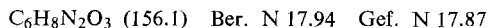


Wiberg und Nist⁵⁾ fanden im NMR-Spektrum des Cyclobutens (**20**) ebenfalls nur zwei getrennte Singulets und führten die fehlende Aufspaltung auf die besondere Winkelung der C-H-Bindungen zurück.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in KBr mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 oder 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren (DMSO- d_6 , $CDCl_3$, $\tau = 10$ für TMS) mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Labor A. Bernhardt, Elbach über Engelskirchen.

4,5-Dihydro-2,3-furandicarboxamid (**6**): Eine Lösung von 5.6 g (30 mmol) **10a** in 70 ml konz. Ammoniak wird 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Anschließend saugt man den farblosen Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol/Wasser um: 3.0 g (64%) vom Schmp. 256–258°.



⁵⁾ K. B. Wiberg und B. J. Nist, J. Am. Chem. Soc. **83**, 1226 (1961).

2-Carbamoyl-4,5-dihydro-3-furancarbonsäure-methylester (7): Eine Lösung von 5.6 g (30 mmol) **10a** in 40 ml Methanol läßt man unter Rühren in 75 ml konz. Ammoniak eintropfen. Nach 30 min wird der farblose Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (60%), Schmp. 139–140°.

$C_7H_9NO_4$ (171.2) Ber. N 8.18 Gef. N 8.23

3-Carbamoyl-4,5-dihydro-2-furancarbonsäure-methylester (8a): Eine Lösung von 8.6 g (50 mmol) **9a** in 70 ml konz. Ammoniak wird 15 h kalt gerührt und anschließend mit 70 ml Methanol versetzt. Man filtriert vom ausgefallenen Oxalsäurediamid ab und dampft schonend ein, bis die Hauptmenge des Methanols entfernt ist und das Produkt auskristallisiert. Aus Methanol 2.0 g (23%) farblose Blättchen vom Schmp. 106–107°.

$C_7H_9NO_4$ (171.2) Ber. N 8.18 Gef. N 8.23

3-Carbamoyl-4,5-dihydro-2-furancarbonsäure-äthylester (8b): Wie vorstehend mit 9.3 g (50 mmol) **9d**. Aus Methanol 2.6 g (26%) farblose Blättchen vom Schmp. 100–101°.

$C_8H_{11}NO_4$ (185.2) Ber. N 7.56 Gef. N 7.46

3-Hydroxy-4-(2-hydroxyäthyl)-5-pyrazolcarbonsäure-methylester (12a)

a) Zu einer Lösung von 3.72 g (20 mmol) **10a** in 5 ml Äthanol läßt man im Laufe von 10 h unter Rühren 1.4 g Hydrazinhydrat (85proz.) in 40 ml Äthanol tropfen. Danach wird eingedampft und der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.2 g (59%) farblose Nadeln vom Schmp. 180–181°.

$C_7H_{10}N_2O_4$ (186.2) Ber. N 15.05 Gef. N 15.06

b) In eine Lösung von 2.3 g (100 mmol) Natrium in 50 ml absol. Äthanol trägt man 6.5 g (50 mmol) Hydrazinsulfat ein, rührt 30 min in der Kälte, fügt 8.6 g (50 mmol) **9a** zu und rührt weitere 20 h. Danach wird eingedampft und der feste Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 4.1 g (44%) **12a** in farblosen Nadeln.

Die nach a) und b) dargestellten Substanzen stimmen in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften überein.

3-Hydroxy-4-(2-hydroxyäthyl)-5-pyrazolcarbonsäure-äthylester (12b): Wie vorstehend nach Variante b) erhält man aus 9.3 g (50 mmol) **9d** 4.6 g (46%) farblose Nadeln vom Schmp. 147–148°.

$C_8H_{12}N_2O_4$ (200.2) Ber. N 13.99 Gef. N 14.01

3-Hydroxy-4-(2-hydroxyäthyl)-5-pyrazolcarbonsäure-hydrazid (11a)

a) Ein Gemisch von 18.6 g (0.1 mol) **10a**, 10 ml Äthanol und 10 ml Hydrazinhydrat (85proz.) wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Produkt abgesaugt und mehrmals mit Wasser und Äthanol ausgewaschen. Ausb. 16.7 g (90%) farbloser Feststoff vom Schmp. 242–244°.

$C_6H_{10}N_4O_3$ (186.2) Ber. N 30.10 Gef. N 30.01

b) Ein Gemisch von 1.86 g (10 mmol) **12a**, 10 ml Äthanol und 2 ml Hydrazinhydrat wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter a), Ausb. 1.6 g (86%).

c) 3.12 g (20 mmol) **6** werden mit 20 ml Hydrazinhydrat 5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft, mit 50 ml Wasser aufgenommen, abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 3.1 g (84%).

Die nach a)–c) dargestellten Substanzen stimmen in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften überein.

3-Hydroxy-4-(2-hydroxypropyl)-5-pyrazolcarbonsäure-hydrazid (11b): Ein Gemisch von 4.0 g (20 mmol) **10b**, 5 g Hydrazinhydrat (85proz.) und 10 ml Äthanol wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der harzige Rückstand wird mit 30 ml heißem Wasser angerieben, bis Kristallisation eintritt. Man saugt ab und wäscht mehrmals mit Äthanol aus: 3.4 g (77%) farbloser Feststoff vom Schmp. 220–221°.

$C_7H_{12}N_4O_3$ (200.2) Ber. N 27.97 Gef. N 27.84

3-Hydroxy-4-(2-hydroxybutyl)-5-pyrazolcarbonsäure-hydrazid (11c): Analog **11a** nach Variante a) aus 21.4 g (100 mmol) **10c**; Ausb. 18.5 g (87%) farbloser Feststoff vom Schmp. 215–217°.

$C_8H_{14}N_4O_3$ (214.2) Ber. N 26.16 Gef. N 26.13

3-Hydroxy-4-(2-hydroxyäthyl)-5-pyrazolcarbonsäure (14a)

a) 0.93 g (5 mmol) **12a** werden mit 30 ml 2 N KOH 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verd. Salzsäure auf pH 3–4 gebracht, worauf farbloser **14a** auskristallisiert. Aus Äthanol 0.55 g (64%), Schmp. 240–241°.

$C_6H_8N_2O_4$ (172.1) Ber. N 16.28 Gef. N 16.16

b) 0.93 g (5 mmol) **11a** werden mit 10 ml 8 N KOH 15 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend verdünnt man mit 50 ml Wasser und arbeitet wie unter a) auf. Ausb. 0.58 g (67%).

c) 1.72 g (10 mmol) **13**, 5 ml Äthanol und 7 ml Hydrazinhydrat werden zusammen 15 h unter Rückfluß erhitzt. Danach rotiert man zur Trockne ein, nimmt in 50 ml Wasser auf und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Aus Äthanol 1.05 g (61%) **14a**.

Die nach a)–c) dargestellten Substanzen stimmen in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften überein.

3-Hydroxy-4-(2-hydroxybutyl)-5-pyrazolcarbonsäure (14b): Wie vorstehend nach Variante b) aus 2.14 g (10 mmol) **11c**. Ausb. 1.22 g (59%) farbloser Feststoff vom Schmp. 220–221°.

$C_8H_{12}N_2O_4$ (200.2) Ber. N 13.99 Gef. N 14.17

2-(2-Hydroxyäthyl)-1-oxo-5,8-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]pyridazin-3-carbonsäure-methylester (18): Eine Lösung von 1.86 g (10 mmol) **10a** und 0.84 g (10 mmol) 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridazin in 50 ml Äthanol wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird eingedampft und das zurückbleibende Öl durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Aus Äther/Cyclohexan 1.1 g (46%) farbloser Feststoff vom Schmp. 127–128°.

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238.2) Ber. N 11.76 Gef. N 11.76

[431/72]