

## ZUSAMMENFASSUNG

Aus einem Racematgemisch von 2-Methyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran (II) konnten u. a. vier 3,5-Dinitrobenzoylderivate  $C_{14}H_{14}O_9N_2$  gewonnen werden. Nach Umwandlung in *allo*- und *epiallo*-Normuscarin (IVc und Vc) und deren quaternäre Derivate (IVd, bzw. Vd und andere) ergab sich rückschliessend mit Sicherheit die Konfiguration der zwei Dinitrobenzoylderivate vom Smp. 168° und 113° sowie der Hydroxysäuren IV und V und der Zwischenprodukte IVa-c und Va-c. Von den zwei weiteren Dinitrobenzoylderivaten wurde versuchsweise jenes vom Smp. 142° als dimorph ebenfalls der *allo*-Reihe und das vierte (Smp. 123°) der *epi*- bzw. Muscarin-Reihe zugeordnet.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 13. Mitt.: E. HARDEGGER, H. CORRODI & N. CHARJATTE, *Helv.* **44**, 1193 (1961), irrtümlicherweise als 12. Mitt. bezeichnet; 12. Mitt.: H. CORRODI, K. STEINER, N. HALDER & E. HARDEGGER, *Helv.* **44**, 1157 (1961).  
 [2] H. CORRODI, E. HARDEGGER, F. KÖGL & P. ZELLER, *Experientia* **13**, 138 (1957).  
 [3] H. CORRODI, E. HARDEGGER & F. KÖGL, *Helv.* **40**, 2454 (1957).  
 [4] T. MATSUMOTO & H. MAEKAWA, *Angew. Chem.* **70**, 507 (1958); H. MAEKAWA, A. ICHIBARA & T. MATSUMOTO, *Bull. chem. Soc. Japan* **38** (7), 1161 (1965), bzw. *Chem. Abstr.* **63**, 8421b (1965).  
 [5] C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 205 (1958).  
 [6] C. H. EUGSTER, *The Chemistry of Muscarine*, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. **11** (1960), Interscience, N.Y.  
 [7] C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, *Helv.* **41**, 705 (1958).

## 66. Heilmittelsynthetische Studien mittels Dien-Additionen

4. Mitteilung<sup>1)</sup>

### In 6-Stellung funktionell substituierte Tetrahydro- und Hexahydropyridazine

von I. Molnar

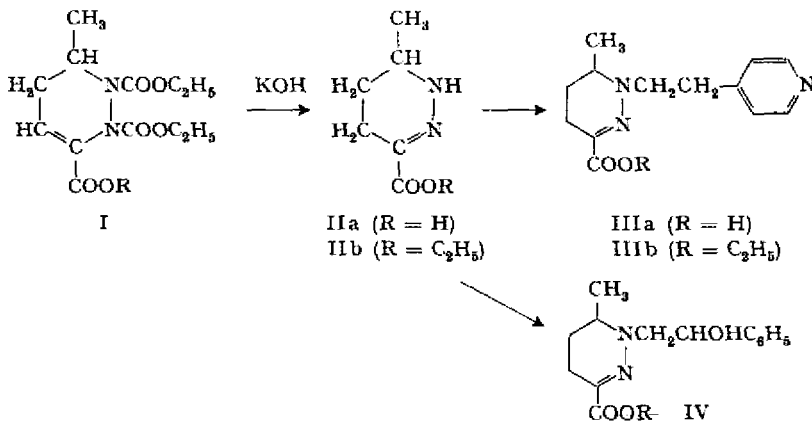
(30. X. 65)

In Fortsetzung einer früheren Arbeit [3] wurde aus dem Additionsprodukt I von Azodicarbonsäureester an Sorbinsäureester durch Verseifen und Decarboxylierung die 3-Methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridazin-6-carbonsäure (IIa) und daraus der Äthylester (IIb) hergestellt.

Ein Versuch, den Iminostickstoff von IIb mit Methyljodid zu alkylieren, misslang. Es war aber möglich, additionsfreudige Substanzen wie 4-Vinylpyridin und Styrol-oxid zu addieren, unter Bildung der im Hochvakuum unzersetzt destillierbaren Verbindungen IIIb bzw. IV. IIIb gibt ein kristallines Hydrochlorid, die durch Verseifung erhaltene Säure IIIa ein krist. Cyclohexylamin-Salz.

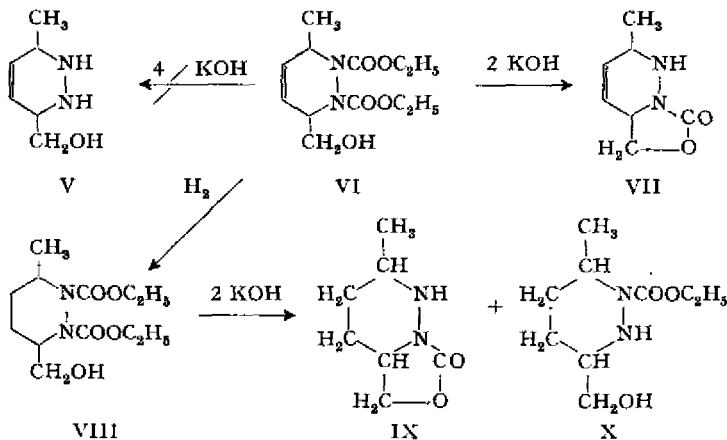
<sup>1)</sup> 1., 2. und 3. Mitteilung: [1] [2] [3].

Bei der katalytischen Hydrierung nimmt I ein Mol Wasserstoff auf. Aus dem Hydrierungsprodukt konnten bei der Verseifung mit KOH nur dunkle Zersetzungsprodukte isoliert werden.



IIb wird von katalytisch erregtem Wasserstoff nicht angegriffen, was im Einklang mit seiner Strukturformel steht. Für das Vorliegen einer  $>C=N-$  neben der  $>C=O$ -Bindung spricht ferner auch das IR.-Spektrum von IIa. Eine ähnliche Verschiebung der Ringdoppelbindung wie beim Übergang von I in II findet übrigens auch beim Additionsprodukt von Azodicarbonsäureester an 1,4-Diphenylbutadien statt [4].

Die Reduktion von IIa und IIb mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte keine reinen Produkte. Auch der Versuch, den Alkohol der Struktur V aus der Substanz VI (durch Addition von Azodicarbonsäureester an Sorbinalkohol erhalten) durch decarboxylierende Verseifung mit überschüssiger Lauge (4 Mol. KOH) darzustellen, ergab nur undefinierbare Zersetzungsprodukte.



Durch Kochen von VI mit 2 Mol. KOH in alkoholischer Lösung konnte aber ein kristallisiertes Tetrahydropyridazin-N-carbonsäure- $\gamma$ -lacton VII vom Smp. 105–106° erhalten werden.

Mit katalytisch erregtem Wasserstoff lässt sich VI zum Hexahydropyridazin-Derivat VIII reduzieren, das durch Verseifen mit 2 Mol. KOH zwei gut definierbare Produkte liefert: ein bei 110–111° schmelzendes Lacton IX und ein unzerstört destillierbares Öl der mutmasslichen Struktur X.

Die IR.-Spektren von VII und IX unterscheiden sich lediglich im Fingerprintgebiet etwas voneinander. Sie enthalten eine schwache bis mittelstarke Bande bei 2,9  $\mu$  (–NH–) und eine den  $\gamma$ -Lactonen entsprechende starke Bande bei 5,6–5,7  $\mu$ . Im IR.-Spektrum von X findet man eine starke Carbonyl-Bande bei 5,95  $\mu$  und eine starke OH-Bande bei 2,95  $\mu$ .

### Experimenteller Teil

*6-Carbbäthoxy-2[(4-pyridino)-äthyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin (IIIb)*. 15 g 4-Vinylpyridin, 5 g IIb und 2 g Eisessig werden während 2 $\frac{1}{2}$  Std. auf 80° erhitzt, dann wird überschüssiges Vinylpyridin im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. Etwas unlösliches Polymerisat wird abfiltriert und die Lösung im Hochvakuum fraktioniert. Sdp. 140–160°/0,01 Torr;  $n_D^{20} = 1,5280$ . Das Hydrochlorid erhält man mit alkoholischer Salzsäure. Smp. 128–129° (aus Alkohol-Essigester).

Hydrochlorid	$C_{15}H_{20}ClN_2O_2$	Ber. C 57,79	H 7,11	N 13,48	Cl 11,37%
	(311,8)	Gef. „ 58,25	„ 7,26	„ 13,78	„ 11,66%

2,8 g IIIb werden mit einer Lösung von 500 mg NaOH in 50 ml 70-proz. Alkohol 2 Std. gekocht, der Alkohol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit HCl angesäuert und mit Essigester ausgeschüttelt. Der Extrakt liefert mit der äquivalenten Menge Cyclohexylamin das Cyclohexylaminsalz von IIIa. Smp. 138–139°.

$C_{19}H_{30}O_2N_4$	(346,5)	Ber. C 65,86	H 8,72	N 16,17%	Gef. C 66,02	H 8,67	N 16,06%
----------------------	---------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*6-Carbbäthoxy-2[(2'-phenyl-2'-hydroxy)-äthyl]-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin (IV)*. 8,5 g Ester IIb werden mit 6 g Styroloxid vermischt und die Mischung je 2 Std. lang auf 60, 120 und 185° erhitzt. Nicht umgesetzte Ausgangsstoffe entfernt man bei 140°/1 Torr und destilliert den Rückstand im Kugelrohr. Man erhält 6,5 g dickflüssiges Öl vom Sdp. 148–152°/0,01 Torr.

$C_{16}H_{22}O_2N_2$	(290,3)	Ber. N 9,65%	Gef. N 9,64%
----------------------	---------	--------------	--------------

*1,2-Di-carbbäthoxy-6-hydroxymethyl-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridazin (VI)*. 98 g 2,4-Hexadien-6-ol und 174 g Azodicarbonsäurediäthylester werden in 1 Liter Xylol gelöst und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Xylols wird das Produkt durch Destillation gereinigt. Sdp. 131–141°/0,6–1,0 Torr. Ausbeute 237 g.  $n_D^{20} = 1,4778$ .

$C_{19}H_{20}O_6N_2$	(272,3)	Ber. C 52,93	H 7,43	N 10,29%	Gef. C 52,69	H 7,48	N 10,35%
----------------------	---------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*Herstellung des ungesättigten Lactons VII*. 13,6 g VI kocht man mit einer Lösung von 6,2 g KOH in 100 ml 95-proz. Alkohol 4 Std. am Rückfluss. Das ausgeschiedene Kaliumcarbonat wird abgesaugt und der Alkohol verdampft. Man löst den Rückstand in 50 ml Wasser und schüttelt die Lösung nach Ansäuern mehrfach mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (2:1) aus. Der Extrakt liefert nach Verdampfen des Lösungsmittels und Verreiben des Rückstandes in Äther 5,6 g kristallines Produkt vom Smp. 65–68°. Dieses wird zur Chromatographie auf eine Alox-II-Säule in Benzol aufgetragen, mit Benzol-Chloroform (4:1 v/v) gewaschen und mit Aceton eluiert. Nach je 2maligem Umkristallisieren aus Essigester und aus Benzin (Sdp. 80–100°) schmilzt die Substanz bei 105–106°.

$C_7H_{10}O_2N_2$	(154,1)	Ber. C 54,50	H 6,54	N 18,18%	Gef. C 54,09	H 6,49	N 18,23%
-------------------	---------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*1,2-Di-carbbäthoxy-6-hydroxymethyl-3-methyl-hexahydropyridazin (VIII)*. 27,2 g VI werden in 100 ml Alkohol nach Zugabe von Palladium-Kohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Aufnahme der ber. Menge H<sub>2</sub> geschüttelt. Das Produkt wird durch Destillation im Vakuum gereinigt. Sdp. 147–150°/1 Torr;  $n_D^{20} = 1,4710$ . Ausbeute fast quantitativ.

$C_{12}H_{22}O_2N_2$	(274,3)	Ber. C 52,54	H 8,10	N 10,23%	Gef. C 52,54	H 8,32	N 10,13%
----------------------	---------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*Lacton IX und Monocarbbäthoxy-Derivate X durch Verseifung von VIII*. 84 g VIII werden mit 36 g KOH in alkoholischer Lösung (600 ml) 5 Std. unter Rückfluss gekocht, ausgeschiedenes

Kaliumcarbonat (41 g) abgesaugt und der Alkohol abdestilliert. Der ölige Rückstand wird bis zur schwach sauren Reaktion mit 2N HCl versetzt, dann mit Kaliumcarbonat wieder alkalisch gemacht und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 50 g öliges Produkt, das im 6fachen Volumen Äther aufgenommen und gekühlt 18 g IX in kristallinem Zustand liefert. Nach Umlösen aus Benzol schmilzt die Substanz bei 110–111°.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$  (156,2) Ber. C 53,84 H 7,68 N 17,98% Gef. C 54,01 H 7,81 N 17,92%

X erhält man aus der Mutterlauge von IX nach Verdampfen des Äthers und Destillation des Rückstandes im Vakuum. Sdp. 110–130°/0,005 Torr;  $n_D^{20} = 1,480$ .

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$  (202,2) Ber. C 53,44 H 8,97 N 13,86% Gef. C 53,64 H 9,12 N 13,35%

Herrn Prof. TH. WAGNER-JAUREGG danke ich für fördernde Ratschläge bei der Diskussion der Versuche und der Formgestaltung des Textes. Herrn K. BISCHOFBERGER danke ich herzlichst für seine Hilfe bei der Ausführung der Versuche und Herrn P. BLASER für die Mikroanalysen.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Durch DIELS-ALDER-Addition von Azodicarbonsäureester an Sorbinsäureester und an 2,4-Hexadien-6-ol entstehen in 6-Stellung durch Carbalkoxy- bzw. Hydroxymethyl-Gruppen substituierte 3-Methyl-tetrahydropyridazine (I und VI). I liefert bei der Verseifung und partiellen Decarboxylierung 3-Methyl- $\Delta^6$ -tetrahydropyridazin-6-carbonsäure (IIa). Die alkalische Behandlung der in 6-Stellung durch die Hydroxymethylgruppe substituierten N,N'-Dicarbäthoxy-Derivate des Tetra- und Hexahydropyridazins (VI und VIII) liefert die bicyclischen Lactone VII und IX, welche durch Ringschluss infolge Äthanolabspaltung zwischen der Hydroxymethyl- und der benachbarten Carbäthoxy-Gruppe entstehen. Aus VIII entsteht als Nebenprodukt X. An den 3-Methyl- $\Delta^6$ -tetrahydropyridazin-6-carbonsäureester (IIb) konnten 4-Vinylpyridin und Styroloxid unter Bildung von IIIb und IV angelagert werden.

Forschungsabteilung der  
SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT  
Zofingen AG

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] TH. WAGNER-JAUREGG & E. HELMERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 77, 2535 (1938).
- [2] M. HÄRING & TH. WAGNER-JAUREGG, Helv. 40, 852 (1957).
- [3] I. MOLNAR & TH. WAGNER-JAUREGG, Pharmac. Acta Helv. 39, 155 (1964).
- [4] K. ALDER & H. NIKLAS, Liebigs Ann. Chem. 585, 81, 97 (1954).