

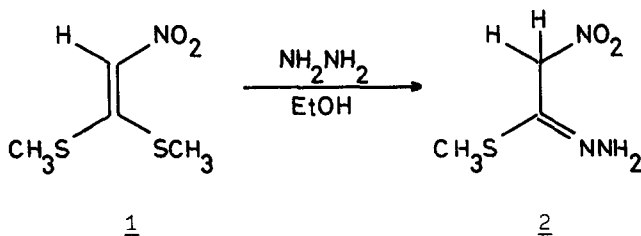
POLARE ÄTHYLENE I †
DIE SYNTHESE VON 4-NITROPYRIDAZINEN

Helmut Hamberger*, Hellmuth Reinshagen, Gerhard Schulz und Gerhard Sigmund
Sandoz Forschungsinstitut GmbH., A-1230 Wien, Brunnerstraße 59

(Received in Germany 11 July 1977; received in UK for publication 26 August 1977)

Das aus Schwefelkohlenstoff und Nitromethan auf einfache Weise zugängliche 1-Nitro-2,2-bismethylmercaptoäthylen 1 gewann innerhalb der vergangenen fünf Jahre als C-2 Baustein zur Synthese diverser Heterozyklen zunehmend an Bedeutung¹⁻⁷.

Die Reaktion von 1 mit einem Moläquivalent Hydrazin in siedendem Äthanol führt mit 80% der Theorie zum S-Methyläther des Nitrothiolessigsäurehydrazids 2.



Analog dazu erhält man aus den Nitroketenthioaminalen 3-5 die Nitroessigsäureamidrazone 6-8. - (Tabelle I) -

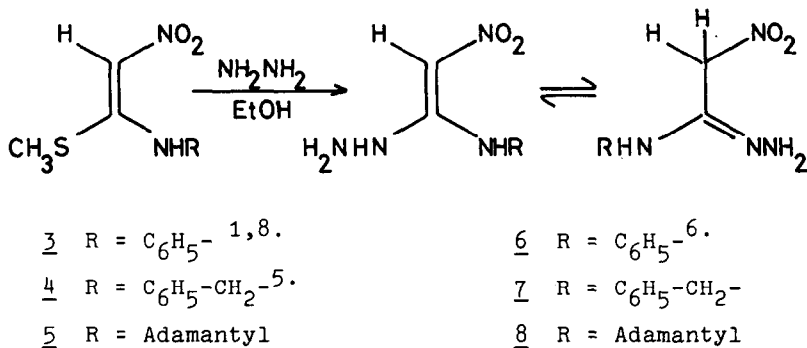
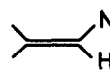
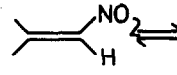
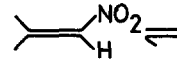
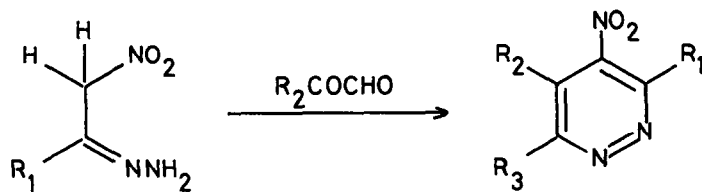


TABELLE I

PROD.	AUSB.	SMP. °C	NMR	(CDCl ₃ /DMSO)
<u>2</u>	60%	81	5.26	(S, 2, -CH ₂ NO ₂)
<u>6</u>	61%	155-57	6.28	(S,  , 5.24, (S, -CH ₂ NO ₂)
<u>7</u>	67%	146-48	6.53	(S,br.  -CH ₂ NO ₂)
<u>8</u>	52%	102-05	6.70	(S,br.  -CH ₂ NO ₂)

Diese zum Teil neuen Derivate der Nitroessigsäure bieten sich als hoch funktionalisierte vielseitig verwendbare Synthesebausteine⁹ an.

Setzt man das Nitrothiolessigsäurehydrazid 2 bzw. die Amidrazone 6-8 unter Basenkatalyse mit wässrigem Glyoxal oder Methylglyoxal um, so gelangt man zu den 4-Nitropyridazinen 9-14. Dabei reagiert 2 mit Methylglyoxal in Gegenwart von Natriumkarbonat zu 10, Natriumbikarbonat hingegen führt unter sonst gleichen Bedingungen zum isomeren 5-Methylpyridazin 11.



<u>2</u> R ₁ = -SCH ₃	<u>9</u> R ₁ = -SCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = H
<u>6</u> R ₁ = -HNC ₆ H ₅	<u>10</u> R ₁ = -SCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = CH ₃
<u>7</u> R ₁ = -HNCH ₂ C ₆ H ₅	<u>11</u> R ₁ = -SCH ₃	R ₂ = CH ₃	R ₃ = H
<u>8</u> R ₁ = -HN-Adamantyl	<u>12</u> R ₁ = -HNC ₆ H ₅	R ₂ = H	R ₃ = H
	<u>13</u> R ₁ = -HNCH ₂ C ₆ H ₅	R ₂ = H	R ₃ = H
	<u>14</u> R ₁ = -HN-Adamantyl	R ₂ = H	R ₃ = H

TABELLE II

PROD.	AUSB.	SMP. °C	UV (MeOH, λ / ϵ)	NMR (CDCl ₃)
9 ^a	30%	117-20	214,(9370),284,(6550) 341,(1400)	8.15, 9.40, (D,1,J=6.0)
10 ^{a,d}	30%	92-94	216,(12300),282,(8280) 340,(1100)	7.98, (S, 1)
11 ^{b,d}	31%	94-96	203,(12150),243,(10500) 344,(1130)	8.88, (S, 1)
12 ^c	50%	93-95	234,(11800),280,(8230) 430,(2770)	8.03, 8.97, (D,1,J=5.6)
13 ^a	40%	157-60	230,(19100),257,(5260) 414,(3840)	7.95, 8.85, (D,1,J=5.0)
14 ^a	52%	175-77	223,(15300),260,(4110) 425,(3840)	7.90, 8.70, (D,1,J=5.4)

Infrarot- und Massenspektren stehen im Einklang mit den zugeordneten Strukturen.

a.) Nach Methode A dargestellt.

b.) Nach Methode A dargestellt, jedoch unter Verwendung von NaHCO₃ anstelle von Na₂CO₃.

c.) Nach Methode B dargestellt.

d.) C-13 NMR (CDCl₃) Substanz 10 Substanz 11

Zuordnung	δ	Aufspaltung	δ	Aufspaltung
-SCH ₃	11.9	Q 140 Hz	14.1	Q 143 Hz
-CH ₃	17.1	Q,d 128 u. 4 Hz	15.0	Q,d 131.5 u. 3 Hz
C-3	150.9	bzw. 157.0 m	155.0	m
C-4	164.4	s	146.8	
C-5	108.4	D,q 168 u. 4 Hz	128.6	d,q 7.5 u. 6.3 Hz
C-6	150.9	bzw. 157.0 m	151.6	D,q 187 u. 5.2 Hz

Für Pyridazin sind in der Literatur¹⁰ folgende chemische Verschiebungen und direkte Kopplungen angegeben: C-3 und C-6, 152.6, J=185 Hz., C-4 und C-5 127.7 J=167 Hz.

Sowohl die Lage wie auch die Aufspaltungen der wasserstofftragenden C-Atome des Heterozyklus beweisen die angenommenen Strukturen 10 und 11.

Umfang und Grenzen dieser neuen Ringschlußreaktion sowie die chemische Reaktivität der auf diese Weise erstmals zugänglich gewordenen Klasse der Nitropyridazine sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

EXPERIMENTE

Methode A : Zu einer Lösung von 7.76 g (4.0 mMol) 30% igem wssr. Glyoxal in 100 ml Wasser und 4.20 g (4.0 mMol) Na_2CO_3 werden bei $+8^\circ\text{C}$ während 10 Min. 6.0 g (4.0 mMol) 2, in 20 ml Äthanol gelöst, zugetropft. Nach 45 Min. rühren bei 10°C nutschts man 2.0 g, d.s. 30% d.Th. analysenreines 9 ab.

Methode B : Ein heterogenes Gemisch von 1.0 g (0.5 mMol) 6, 100 ml Benzol, 100 ml Wasser, 10 ml (5.0 mMol) 30% iges wssr. Glyoxal und 2 ml Benzyltriäthylammoniumhydroxid werden 18 Stdn. heftig gerührt. Die tiefrote Benzolphase extrahiert man anschließend noch 3x mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 550 mg (49.5% d.Th.) analysenreines 12.

†Diese Reihe ist Prof. R.B. Woodward zum sechzigsten Geburtstag gewidmet.

1. R.Gompper und H.Schäfer, Chem.Ber., 100, 591, 1967.
2. H.Schäfer, B.Bartho und K.Gewald, Z.Chem., 1973, 294.
3. H.Schäfer und K.Gewald, Z.Chem., 1975, 100.
4. A.Kumar, H.Ila und H.Junjappa, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1976, 15.
5. M.Sone, Y.Tominaga, Y.Matsuda, G.Kobayashi, Yakugaku Zasshi, 1977, 262.
6. H.Schäfer und K.Gewald, J.pr.Chem., 319, 149, 1977.
7. S.Rajappa, B.G.Advani, R.Sreenivasan, Tetrahedron, 33, 1057, 1977.
8. Diese Substanz wurde von R.Gompper erstmals aus Nitromethan und Phenylsenf-öl dargestellt¹. Man erhält 3 auch durch Kochen von 1 mit einem Moläquivalent Anilin in Äthanol. Von den dabei a priori zu erwartenden Diastereomeren isoliert man ausschließlich eine Form. Wie aus der Lage des N-H Protons bei 11.65 ppm sowie aus dem Overhauser Effekt von 22%3 zwischen dem olefinischen Proton und der SCH_3 -Gruppe geschlossen werden kann, handelt es sich dabei um die E-Form, die durch die starke N-H-Brücke zur Nitrogruppe begünstigt ist. Die tiefliegende Rotationsbarriere der C=C - Bindung derartig polarisierter Olefine, -(für das 1-Nitro-2,2-bisbenzylaminoäthylen beträgt aufgrund unserer NMR-Daten bei RT die Z-E-Isomerisierungskonstante 62 sec^{-1} , was einem ΔG^* von 14000 cal. entspricht) - schließen eine Isolierung der Z-Form von Nitroketenthioaminalen des Typs 3-5 aus.
9. Über die Umsetzung von 2 mit Carbonsäureanhydriden wird gesondert berichtet.
10. J.B. Stothers, Carbon-13-NMR Spectroscopy, AP 72.

Frau O.Hoffmann sowie den Herren E.Tomantschger, G.Krumpeschmid und F.Müller danken wir für die ausgezeichnete experimentelle Mitarbeit.