

**Mehrstufige Diels-Alder-Reaktionen von
Acceptor-substituierten Pyridazinen mit
2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimidazolidin**

Doris Brandl

2002

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Mehrstufige Diels-Alder-Reaktionen von
Acceptor-substituierten Pyridazinen mit
2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimidazolidin**

von
Doris Brandl
aus
Augsburg

2002

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von §13 Abs. 3 bzw 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. M. Heuschmann betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.
München, den 10. Juni 2002

(Doris Brandl)

Dissertation eingereicht am 11.06.2002

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Manfred Heuschmann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Paul Knochel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2002

Danksagung

Diese Dissertation entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. M. Heuschmann

im Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Zeit vom März 1999 bis Juni 2002.

Besonderen Dank schulde ich meinem Lehrer Prof. Dr. M. Heuschmann, der mit seiner Themenstellung diese Arbeit ermöglichte. Für die stets erwiesene Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen in meine wissenschaftliche Arbeit möchte ich ihm herzlich danken.

Weiterhin möchte ich meinen Kollegen im Arbeitskreis danken. Roland Köstler erwies sich oft als wertvoller Diskussionspartner. Bei Hanna Rößler möchte ich mich für ihre Geduld, Hilfe, das Korrekturlesen dieser Arbeit und ihre Freundschaft bedanken. Mein Dank gilt auch den Kollegen aus dem Arbeitskreis Pfändler für die angenehme Atmosphäre.

Im Rahmen ihrer Forschungspraktika leisteten Markus Coehn und Manuel Friedel wertvolle Beiträge.

Großen Dank schulde ich Herrn Dr. David Stephenson, der mit Geduld und Können die 2D- und Tieftemperaturmessungen anfertigte.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des physikalischen und analytischen Labors, insbesondere Herrn Huber und Herrn Schulz sowie für die Anfertigung der Massenspektren Herrn Spahl und Herrn Seidl.

Für das Gelingen der Arbeit zeigte sich Lukas Skorjanc unentbehrlich, da er bei Problemen mit der verwendeten Software kompetenter Ansprechpartner war.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter, meinen Schwestern Angie und Elke und meiner Nichte Lea, die mich während dieser Doktorarbeit moralisch unterstützten.

Last but not least danke ich meinem Mann Marcus für seine Geduld und liebevolle Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

I	Theoretischer Teil	1
1	Einleitung	2
1.1	Allgemeines	2
1.2	Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf	5
1.3	Problemstellung	12
2	Herstellung der Ausgangsverbindungen	13
2.1	Synthese des Dienophils	13
2.2	Synthese der Pyridazine	15
2.2.1	3,6-Pyridazindicarbonyldimethylester (40)	15
2.2.2	3-Pyridazincarbonitril (46), 4-Methyl-3-pyridazincarbonitril (47) und 5-Methyl-3-pyridazincarbonitril (48)	16
2.2.3	3-Pyridazincarbonylmethylester (49)	17
2.2.4	4-Pyridazincarbonylmethylester (54)	18
3	Umsetzung der Pyridazine in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zu Dispiroaddukten	19
3.1	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9,12-dicarbonsäure- dimethylester (55)	20
3.2	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonsäure- methylester (56)	22

3.3	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (58)	25
3.4	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-11-carbonsäure- methylester (59)	27
3.5	5,8,10-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (60)	29
3.6	5,8,11-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (61)	31
4	Umlagerungen der Dispiroaddukte	33
4.1	1,4-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro- benzo[e][1,4]diazocin-10-carbonsäure- methylester (65)	34
4.2	1-Methyl-2,3-dihydro-1H-indol-7- carbonitril (67)	36
5	Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit Cy- clopropylidenimidazolidin 2 bei tiefer Temperatur mit Pro- tonierung der Zwischenstufe	38
5.1	1,3-Dimethyl-2[1-(3,6-dicarbomethoxy- 1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]- imidazoliumtrifluoracetat (69H)	39
5.2	1,3-Dimethyl-2[1-(3-methoxycarbonyl- 1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]- imidazoliumtrifluoracetat (70H)	43
5.3	1,3-Dimethyl-2[1-(3-cyano-1,4-dihydro- 4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazolium- trifluoracetat (71H)	44
5.4	1,3-Dimethyl-2[1-(5-methoxycarbonyl- 1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]- imidazoliumformiat (72H)	46

5.5	1,3-Dimethyl-2[1-(3-cyano-1,6-dihydro-4-methyl-6-pyridazinyl)-cyclopropyl]imidazolium-trifluoracetat (73H)	49
6	Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit Cyclopropylidenimidazolidin 2 bei tiefer Temperatur und NMR-spektroskopische Charakterisierung der Zwischenstufe	52
6.1	1,4-Dihydro-3,6-bis(methoxycarbonyl)-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (69)	53
6.2	1,4-Dihydro-3-methoxycarbonyl-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (70a)	54
6.3	3-Cyano-1,4-dihydro-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (71)	56
6.4	1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (72)	64
6.5	Diskussion der Tieftemperaturmessungen	66
6.6	4-[(2-Cyclopropyl-1,3-dimethyl-2-imidazolidinyl)methyl]-3-pyridazincarbo- nitril (92)	69
II	Experimenteller Teil	73
7	Allgemeines	74
8	Synthese der Edukte	77
8.1	2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimid- azolidin (2)	77
8.2	3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester (40)	77
8.3	3-Pyridazincarbonsäuremethylester (49)	78

8.4	3-Pyridazincarbonitril (46)	78
8.5	4-Pyridazincarbonsäuremethylester (54)	78
8.6	4-Methyl-3-pyridazincarbonitril (47) und 5-Methyl-3-pyridazincarbonitril (48)	79
9	Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 48, 49 und 54 zu Dispiroaddukten	81
9.1	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9,12-dicarbonsäure- dimethylester (55)	81
9.2	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonsäure- methylester (56)	83
9.3	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (58)	85
9.4	5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-11-carbonsäure- methylester (59)	86
9.5	5,8,10-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (60)	87
9.6	5,8,11-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (61)	89
9.7	Zusammenfassung der NMR-Daten	90
10	Umlagerungen der Dispiroaddukte	92
10.1	Umlagerung von 56 zu 1,4-Dimethyl-1,2, 3,4,5,6-hexahydrobenzo[e][1,4]diazocin- 10-carbonsäuremethylester (65)	92
10.2	Umlagerung von 58 zu 1-Methyl-2,3- dihydro-1H-indol-7-carbonitril (67)	93

11 Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit 2 bei tiefer Temperatur mit Protonierung der Zwischenstufe	95
11.1 1,3-Dimethyl-2[1-(3,6-bis(methoxycarbonyl)-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazoliumtrifluoracetat (69H)	95
11.2 1,3-Dimethyl-2[1-(3-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazoliumtrifluoracetat (70H)	97
11.3 1,3-Dimethyl-2[1-(3-carbonitril-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazoliumtrifluoracetat (71H)	98
11.4 1,3-Dimethyl-2[1-(5-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazoliumformiat (72H)	101
11.5 1,3-Dimethyl-2[1-(3-carbonitril-1,6-dihydro-4-methyl-6-pyridazinyl)-cyclopropyl]imidazoliumtrifluoracetat (73H)	102
11.6 Zusammenfassung der NMR-Daten	104
12 Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit 2 bei tiefer Temperatur und NMR-spektroskopische Charakterisierung der Zwischenstufe	106
12.1 1,4-Dihydro-3,6-bis(methoxycarbonyl)-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (69)	106
12.2 1,4-Dihydro-3-methoxycarbonyl-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (70)	108
12.3 3-Cyano-1,4-dihydro-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (71)	111
12.4 1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)-cyclopropyl]pyridazinid (72)	117

12.5 Zusammenfassung der NMR-Daten	119
12.6 4-(2-Cyclopropyl-1,3-dimethyl-2-imid- azolidinylmethyl)pyridazin-3-carbonitril (92)	120
13 Zusammenfassung	123
14 Anhang	131

Teil I

Theoretischer Teil

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Allgemeines

Zum Aufbau von Ringsystemen nutzt der organische Chemiker als eine der elegantesten Methoden immer wieder Cycloadditionen. Dabei ist neben der 1,3-dipolaren Cycloaddition^[1, 2] als einer der wichtigsten Vertreter die [4+2]-Cycloaddition^[3, 4] zu nennen. Entscheidende Erkenntnisse über diese Reaktion wurden von Prof. Otto Diels (Universität Kiel) und Prof. Kurt Alder (Universität Köln) gewonnen. Dafür wurden sie 1950 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt und die Reaktion wurde nach den beiden Diels-Alder-Reaktion genannt. Bereits 1928 veröffentlichten sie die erste Mitteilung über "Synthesen der hydroaromatischen Reihe"^[5]

Bei Diels-Alder-Reaktionen addiert immer eine 4π -Komponente (1,3-Dien in cisoider Konformation) an eine 2π -Komponente (Dienophil). Dabei bilden sich formal zwei neue σ -Bindungen auf Kosten zweier π -Bindungen.

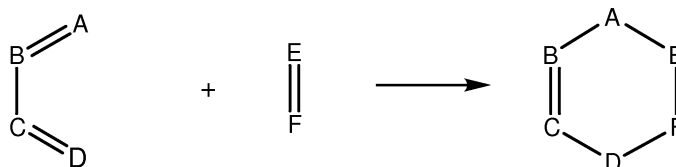


Abbildung 1.1:

Großes Interesse erweckte die Diels-Alder-Reaktion vor allem, da sie die Grundlage für zahlreiche Synthesen liefert^[3, 7]. Komplexe, hochgespannte

Ringsysteme bis hin zu wichtigen Natur- und Wirkstoffen^[6], bei deren Synthese der Schlüsselschritt eine Diels-Alder-Reaktion herstellt, werden möglich. Dabei können in einem Schritt bis zu fünf stereogene Zentren kontrolliert werden.

Die grundlegenden Eigenschaften der Reaktion wie Stereospezifität und Regioselektivität (cis- und endo-Regel) wurden bereits von K. Alder erkannt^[8]. Alders Arbeiten beinhalten auch Untersuchungen zur "Alder-Regel", die den Einfluss von Substituenten bei der Addition des elektronenarmen Dienophils an das elektronenreiche Dien beschreibt^[9]. 1949 sagten W. E. Bachman und N. C. Deno^[10] die Umkehrbarkeit dieser Regel voraus. Aber erst zehn Jahre später gelang R. A. Carboni und R. V. Linsey durch Umsetzung von 1,2,4,5-Tetrazinen mit elektronenreichen Olefinen die experimentelle Bestätigung^[11] einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf.

Die theoretischen Grundlagen für das Verständnis der Cycloadditionen liefert die Frontier-Molecular-Orbital-Theorie (FMO) von Fukui^[12, 13], die als entscheidende Wechselwirkung für die Bindungsbildung die Überlappung zwischen den höchsten besetzten Orbitalen (HOMO) und den niedrigsten unbesetzten Orbitalen (LUMO) annimmt, wobei das Kriterium die Gleichheit des Vorzeichens der Wellenfunktion ist. Nach dieser Theorie ist die bindende Wechselwirkung umso größer und die Bildung der Bindung umso rascher, je kleiner die Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO der Reaktionspartner ist.

Auf dieser Basis konnte Sustmann^[14] die Diels-Alder-Reaktionen in drei Typen einteilen.

- Typ I: "Normale" Diels-Alder-Reaktionen: $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$ kontrolliert; elektronenliefernde Substituenten (Do: z. B. NMe_2 , OMe , Me) am Dien erhöhen das Energieniveau des HOMO und elektronenziehende Substituenten (Acc: z. B. CN , CO_2Me , CHO , NO_2) am Dienophil senken das Energieniveau des LUMO. Dadurch ergibt sich ein geringerer HOMO/LUMO-Abstand. Die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht sich. (Alder-Regel)
- Typ II: Der $\text{HOMO}_{\text{Dien}}/\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ -Abstand ist in etwa genauso groß wie der $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}/\text{LUMO}_{\text{Dien}}$ -Abstand. Dadurch sind beide Wechselwirkungsenergien für die Reaktivität verantwortlich. Vertreter dieses Typs findet man selten.
- Typ III: Hier gilt die Alder-Regel nicht. Der Elektronenbedarf ist genau invers, d. h. elektronenliefernde Substituenten am Dienophil heben das Energieniveau des HOMO. Elektronenziehende Substituenten am Dien

senken das Energieniveau des LUMO. Der entscheidende Energieunterschied ist in diesem Fall der $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}/\text{LUMO}_{\text{Dien}}$ -Abstand^[15]. Diese Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf sind das Thema der vorliegenden Arbeit.

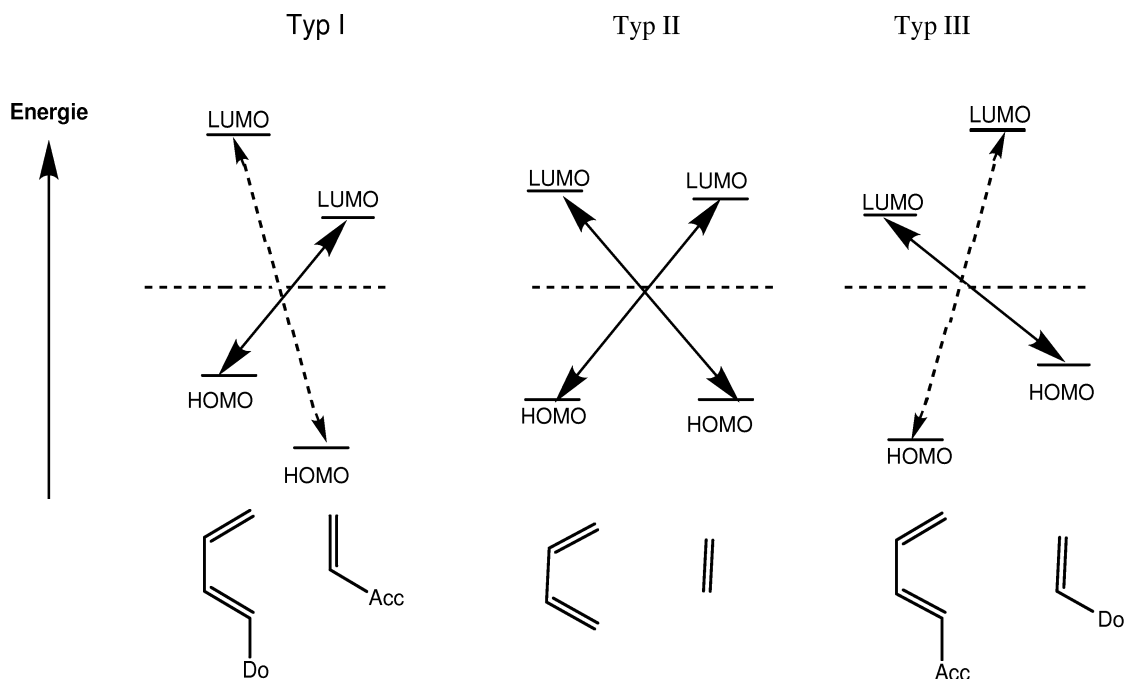


Abbildung 1.2: Einteilung der DA-Reaktionen nach Sustmann^[14]

Die Woodward-Hoffmann-Regeln^[16, 17, 18, 19] lieferten die Grundlage für eine mechanistische Diskussion der Diels-Alder-Reaktionen. Danach müssen [2+2]-Cycloadditionen aus sterischen Gründen in der Regel thermisch über eine diradikalische oder zwitterionische Zwischenstufe verlaufen.

Für [3+2]- sowie [4+2]-Cycloadditionen sollte man dagegen einen konzertierten Verlauf erwarten. Nach der FMO-Theorie wird ein zweistufiger Mechanismus aber möglich, wenn eine der beiden HOMO-LUMO-Wechselwirkungen zu klein wird und es deshalb zunächst zur Bildung nur einer Bindung kommt. Experimentell kann ein konzertierter Mechanismus ausgeschlossen werden, wenn es bei der Reaktion zum Verlust der Stereochemie kommt^[14]. Dies wurde 1972 von R. L. Tolmann, C. W. Smith und K. Roland erstmals bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition beobachtet^[21]. Bei der Reaktion von D-Arabinofuranosylazid mit Cyanamid konnte Anomerisierung nachgewiesen

werden. In den folgenden Jahren konnten bei weiteren [3+2]-Cycloadditionen Hinweise auf einen zweistufigen Verlauf gewonnen werden^[22, 23, 20]. 1990 gelang es schließlich H. Quast^[24] erstmals, Zwitterionen als Zwischenstufen der 1,3-dipolaren Cycloaddition elektrophiler Azide an 5-Alkyldihydrotetrazele zu isolieren. Die meisten [4+2]-Cycloadditionen mit normalem Elektronenbedarf scheinen in einem einstufigen Mehrzentrenprozess^[3, 25, 26] abzulaufen, allerdings kennt man auch mehrstufige Prozesse^[27]. Eindeutiger sind die experimentellen Befunde auf dem Gebiet der Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf. Den Hinweisen aus kinetischen Untersuchungen^[28, 29] folgte die Isolierung und Charakterisierung ionischer Zwischenprodukte^[30, 31, 32, 33, 34].

1.2 Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf

Für diesen Reaktionstyp sind elektronenarme Dienkomponenten mit abge- senktem LUMO nötig^[14]. Besonders geeignet sind deshalb substituierte, heterocyclische Azadiene, wie Tetrazine, Triazine und Diazine. Diese erhalten durch die cis-Fixierung der Doppelbindung einen zusätzlichen Vorteil gegenüber offenkettigen Komponenten.

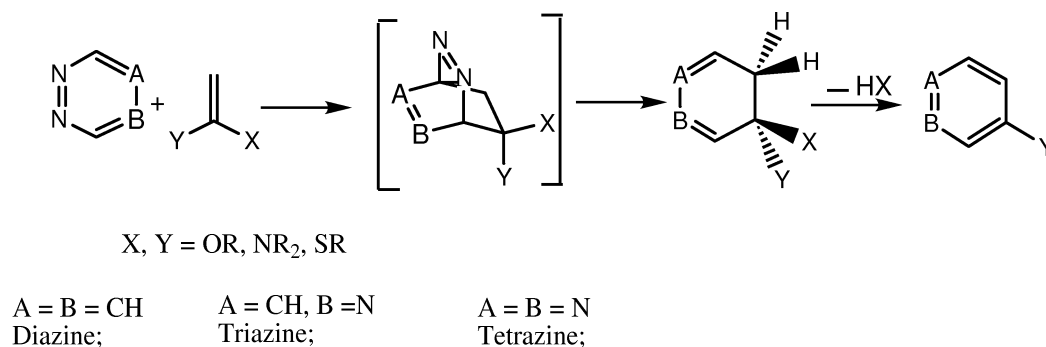


Abbildung 1.3: [4+2]-Cycloadditionen von Azadienen mit Ketenacetalen

Intensiv untersucht wurden diese Systeme bereits von Boger^[36], Neunhoefer^[37, 38] und vor allem Sauer^[4, 15, 40, 47, 48, 49]. Als elektronenreiche Dienophilkomponenten fungierten dabei Enamine, Enoether, Inamine und Ketenacetale. Bei diesen inversen Diels-Alder-Reaktionen entsteht zuerst eine nicht

isolierbare bicyclische Zwischenstufe, die sofort in einer Retro-Diels-Alder-Reaktion Stickstoff abspaltet. Der entstehende Dihydroaromat ist genauso wenig isolierbar und rearomatisiert unter HX-Eliminierung (siehe Abbildung 1.3). Nach theoretischen Betrachtungen^[39, 40] wird für Keten-N,N-Acetale die höchste Dienophilaktivität erwartet. Diese zeigt sich aber erst, wenn durch Cyclisierung zum Imidazolidinring die Rotationsmöglichkeiten eingeschränkt werden. Von M. Heuschmann^[35] wurde neben einer Reihe anderer Keten-N,N-Acetale auch das reaktivste Dienophil dieser Gruppe synthetisiert: Das 2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimidazolidin (CPI) (**2**). Dieses ist wegen seiner günstigen Eigenschaften ideal für inverse Diels-Alder-Reaktionen mit dem Ziel des Nachweises einer zwitterionischen Zwischenstufe. Zu diesen Vorteilen gehören die hohe Reaktivität wegen der erzwungenen planaren Geometrie und der hohen Ringspannung des Methylencyclopropans. Diese erlaubt bereits bei tiefen Temperaturen den Angriff des Dienophils. Auf der anderen Seite ist eine Rückreaktion wegen der Cyclopropylsubstitution energetisch ungünstig. Schließlich ist eine Eliminierung als Folgereaktion wegen fehlender β -H-Atome nicht möglich.

Umsetzungen von 1,2,4,5-Tetrazinen mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**^[41]

M. Heuschmann und K. P. Hartmann gelang es bei der Umsetzung des elektronenarmen Diphenyltetrazins (**1**) mit dem oben beschriebenen Cyclopropylidenimidazolidin **2** eine zwitterionische Zwischenstufe **3** zu isolieren und spektroskopisch nachzuweisen. Aus der Weiterreaktion, bei der in Form einer Retro-Diels-Alder-Reaktion Stickstoff abgespalten wurde, erhielt man ein Pyridazinderivat, die Dispiroverbindung **5** (siehe Abbildung 1.4). K. P. Hartmann^[32] führte verschiedene Arylgruppen am Tetrazingerüst ein und konnte so zeigen, dass die Regioselektivität der [4+2]-Cycloadditionen von Diaryltetrazinen einer sterischen Kontrolle unterworfen ist. Dabei ist die Cyclisierung oder sogar ein noch späterer Prozess für die Regioselektivität entscheidend^[42].

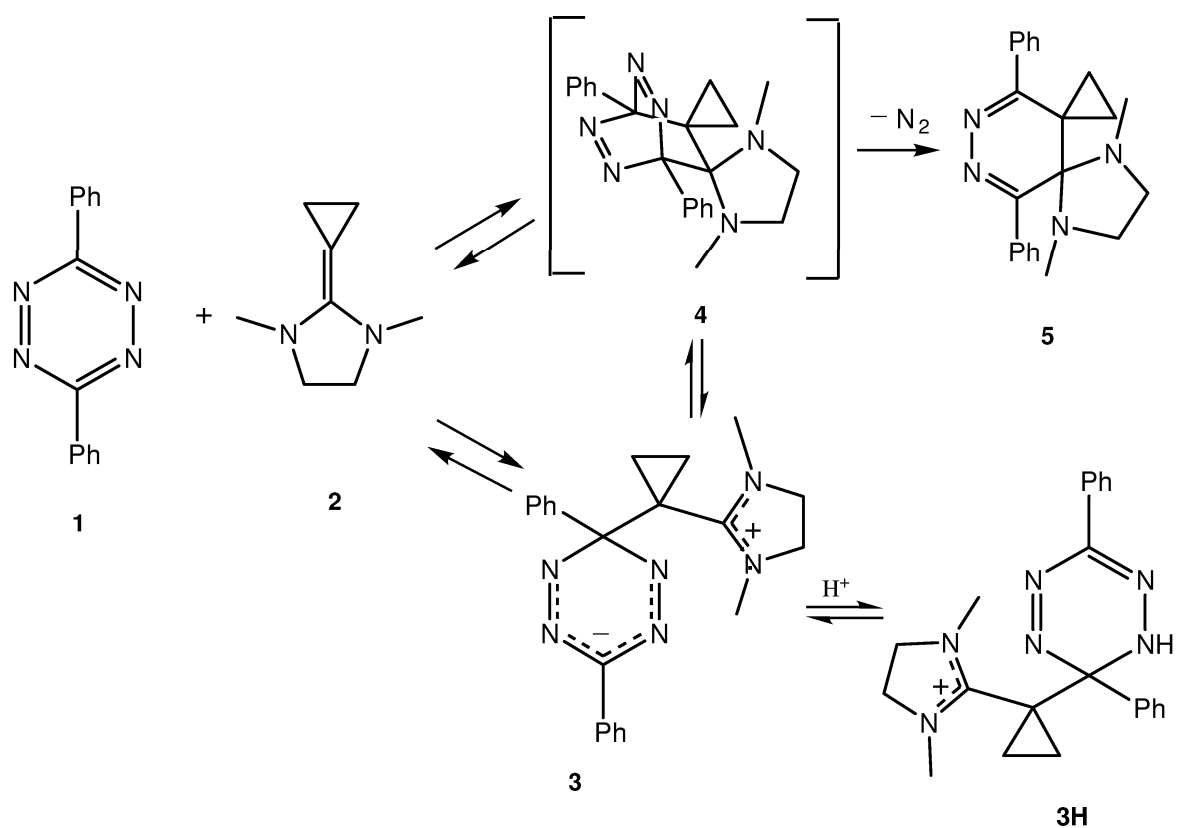
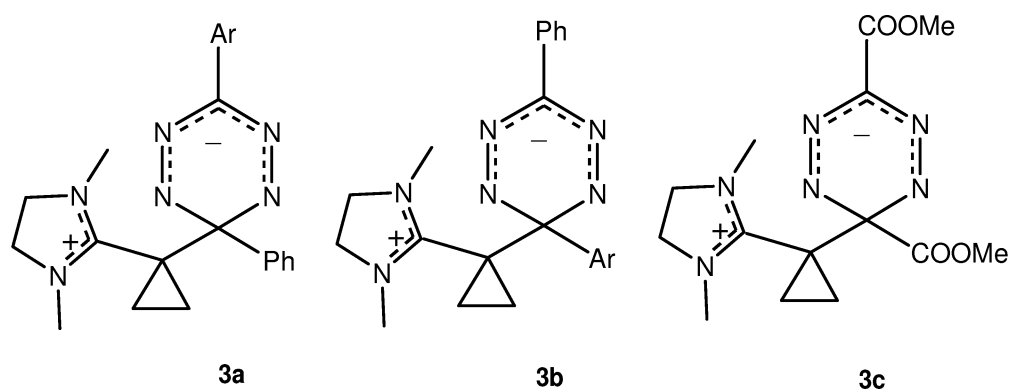


Abbildung 1.4: mechanistische Vorstellung der Umsetzung von 1 mit 2

Außerdem konnte Hartmann dabei weitere zwitterionische Zwischenstufen **3a-c** isolieren und NMR-spektroskopisch (**3b-d**) bzw. durch Kristallstrukturanalyse (**3c**) charakterisieren.



Umsetzungen von 1,2,4-Triazinen mit Cyclopropylenimidazolidin **2** [34, 43]

M. Ernds Ziel war es, durch Reaktionen von Cyclopropylenimidazolidin **2** mit arylsubstituierten 1,2,4-Triazinen Aufschluss über die elektronischen und sterischen Einflüsse der Substituenten zu erhalten. Dabei war er bestrebt, lösliche Zwischenstufen zu erhalten, um die Struktur dieser Zwitterionen aufklären zu können (siehe Abbildung 1.6). Er konnte feststellen, dass Aryltriazine, die eine unsubstituierte C-5-Position besitzen, bei tiefer Temperatur von Cyclopropylenimidazolidin **2** an dieser Stelle addiert werden und das Zwitterion **10** bildeten. Als Endprodukt erhielt er bei Umsetzungen ab einer Temperatur von 50°C das Dispiroaddukt **9**.

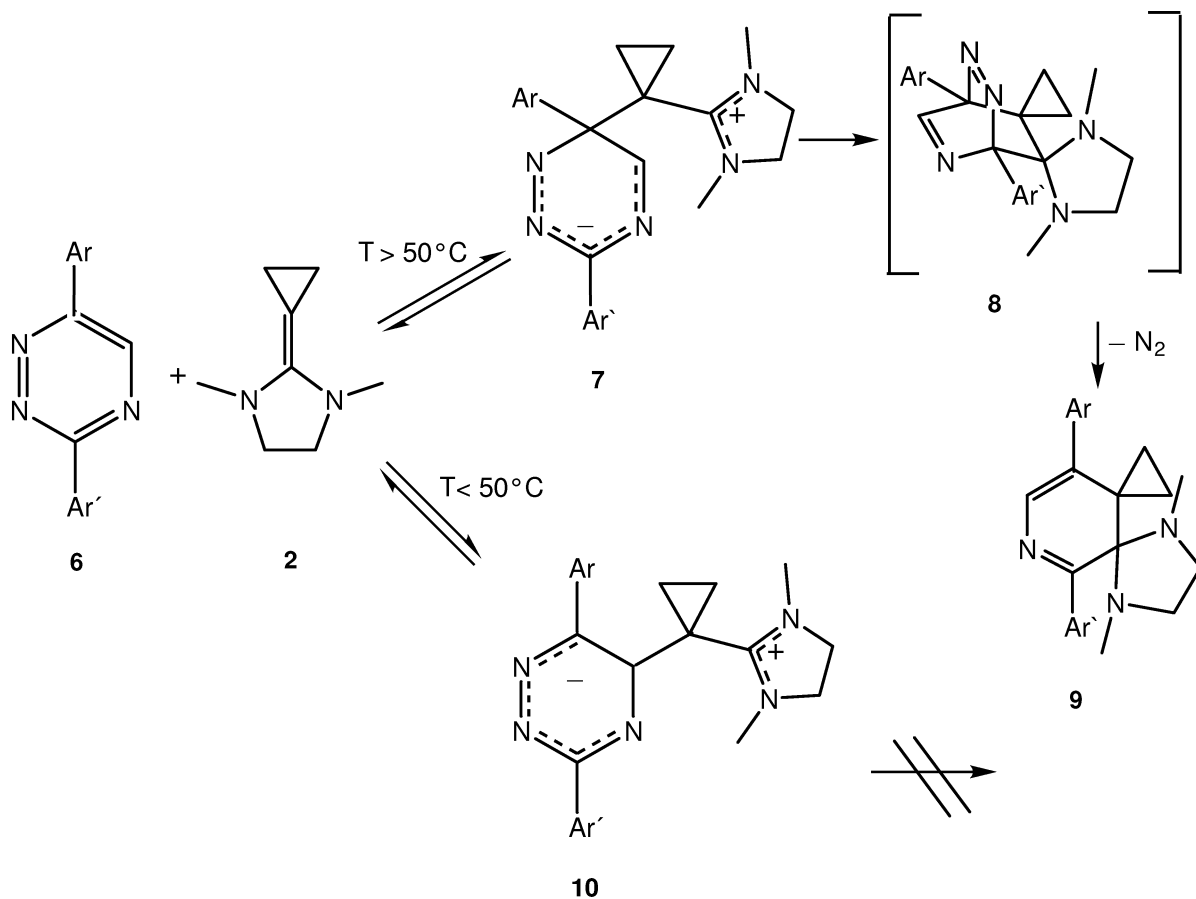


Abbildung 1.5: Reaktionsmechanismus der Umsetzung von 3,6-Diaryltriazinen **6** mit Cyclopropylenimidazolidin **2**

Bei der Umsetzung der Monoaryltriazine **11**, **12** und **13** konnte M. Ernd die zwitterionischen Addukte **14** und **15** charakterisieren, die keine echten Zwischenstufen in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf herstellen (siehe Abbildung 1.6). Auffällig waren die starken sterischen Effekte bei den Umsetzungen unterschiedlich substituierter Monoaryltriazine.

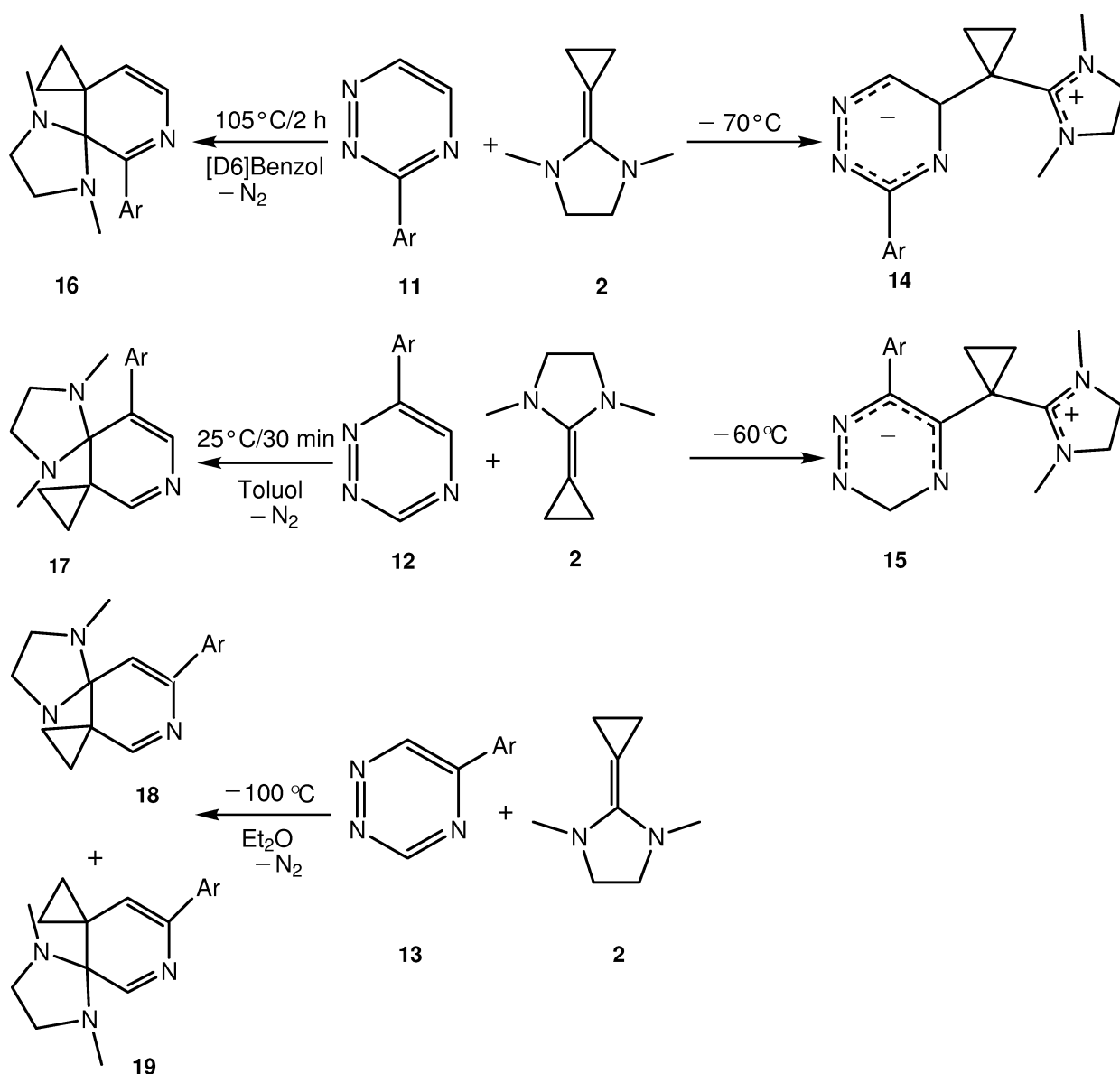


Abbildung 1.6: Umsetzungen der Monoaryltriazine **11**, **12** und **13** mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**

Umsetzungen von Pyridazinen mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**

Obwohl Pyridazine deutlich weniger elektronenarm sind als Tetrazine oder Triazine reagieren sie mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** anscheinend ebenfalls in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Unsubstituiertes Pyridazin (**20**) reagiert mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei 0°C in Pentan unter Stickstoffabspaltung zur Dispiroverbindung **21**. Methylsubstituiertes Pyridazin reagiert, wie erwartet, langsamer, liefert aber schließlich nach Stickstoffeliminierung als Hauptprodukt auch das Diels-Alder-Produkt **23**^[44] (siehe Abbildung 1.7).

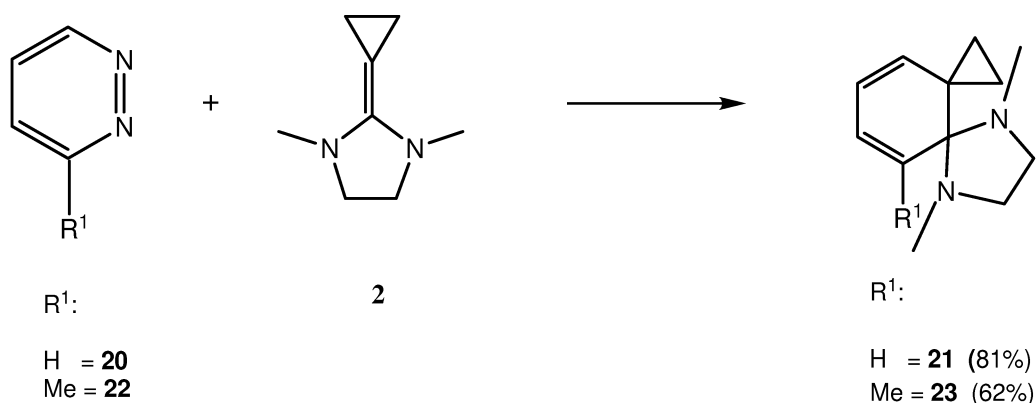


Abbildung 1.7: Umsetzung von Pyridazinen mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**

Der Nachweis oder die Isolierung von zwitterionischen Zwischenprodukten war in diesen Fällen nicht möglich.

Durch Einführen von elektronenziehenden Substituenten an das Pyridazin sollte der $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}/\text{LUMO}_{\text{Dien}}$ -Abstand verringert werden, damit die Reaktivität erhöht wird. Außerdem können elektronenziehende Estergruppen eine bessere Mesomeriestabilisierung der Zwischenstufen fördern. M. Phillip^[45] untersuchte die Umsetzungen von Cyclopropylidenimidazolidin **2** mit 4,5-Pyridazindicarbonsäuredimethylester (**24**) und mit 3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester (**25**). Führte er diese Reaktionen bei 20°C durch, so kam es zu einer Diels-Alder-Reaktion und nach Stickstoffeliminierung konnte er die Dispiroprodukte **26** und **27** isolieren (siehe Abbildung 1.8).

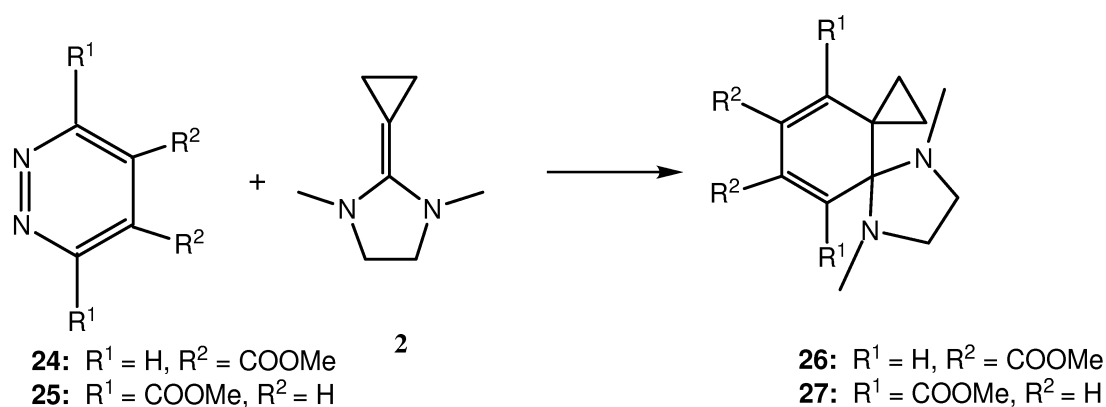
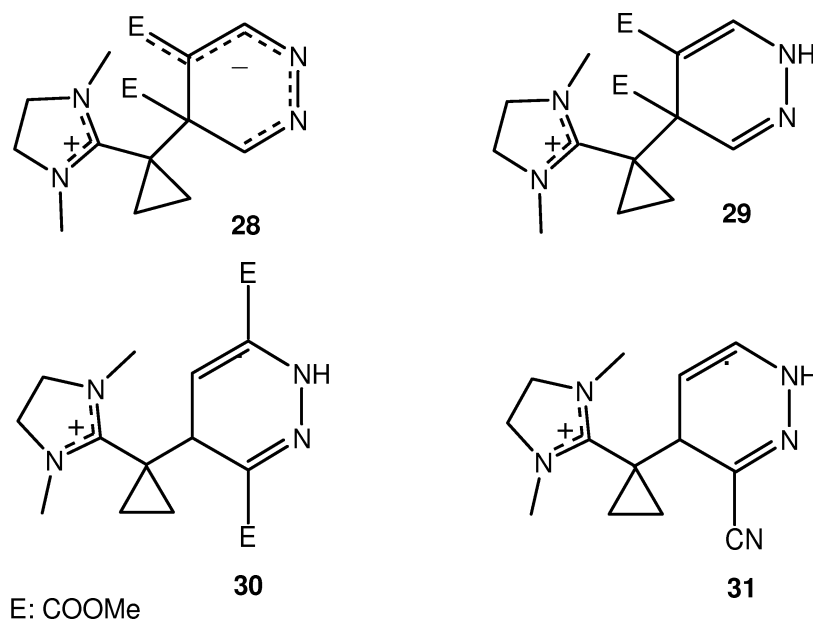


Abbildung 1.8: Umsetzung der Pyridazinderivate **24** und **25** mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**

Wurden diese Reaktionen bei $T \leq -15^\circ\text{C}$ durchgeführt, konnten zwar nicht die erwarteten zwitterionischen Zwischenstufen abgefangen werden, aber ein regioisomeres Zwitterion **28** konnte durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Der indirekte Nachweis dieser Zwitterionen gelang in beiden Fällen. M. Phillip konnte **29** und **30** als stabile Salze isolieren und charakterisieren. Auch bei Pyridazin mit nur einem Nitrilsubstituenten gelang bereits der indirekte Nachweis eines Zwitterions **31**^[46].



1.3 Problemstellung

Die Existenz von Zwitterionen bei der Diels-Alder-Reaktion von Tetrazinen und Triazinen mit Ketenaminalen ist eindeutig belegt. Es gibt auch erste Hinweise, die die Existenz einer zwitterionischen Zwischenstufe bei der [4+2]-Cycloaddition von Cyclopropylidenimidazolidin **2** mit den weniger reaktiven Pyridazinen wahrscheinlich machen und auch hier einen zweistufigen Mechanismus vermuten lassen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, diesen Grenzbereich, bei dem sich Zwitterionen noch nachweisen oder isolieren lassen, besser auszuleuchten. Da dieser anscheinend zwischen den zweifach mit Methylestern substituierten Pyridazinen und dem unsubstituierten Pyridazin liegt, sollten Pyridazinderivate mit nur einem stark elektronenziehenden Substituenten, wie Carbonsäurederivate, untersucht werden.

Damit liegen unsymmetrisch substituierte Pyridazine vor, die einen Einblick in regiochemische Aspekte erlauben. Durch unterschiedliche Substitutionsmuster und den Vergleich von Methylestersubstituenten und Nitrilsubstituenten sollte eine Aussage über die entscheidenden Effekte möglich sein.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten zwitterionische Addukte identifiziert und deren Regiochemie bestimmt werden. Außerdem sollte die Regiochemie der Endprodukte geklärt werden und ein mechanistischer Zusammenhang zwischen den Zwitterionen und den Endprodukten hergestellt werden.

Kapitel 2

Herstellung der Ausgangsverbindungen

2.1 Synthese des Dienophils

Für die Untersuchung der Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf von Triazinen war vor allem das 2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimidazolidin (**2**), wegen seiner eingangs beschriebenen hohen Reaktivität, ein geeigneter Partner. Für die Pyridazine erwartet man geringere Dienaktivität als für die Triazine. Deshalb benutzte man als Dienophil ausschließlich das extrem reaktive **2**.

Dessen Synthese erfolgte analog der Vorschrift von M. Heuschmann^[51] durch Deprotonierung des entsprechenden Iodsalzes **32** mit Alkalimetallhydrid.

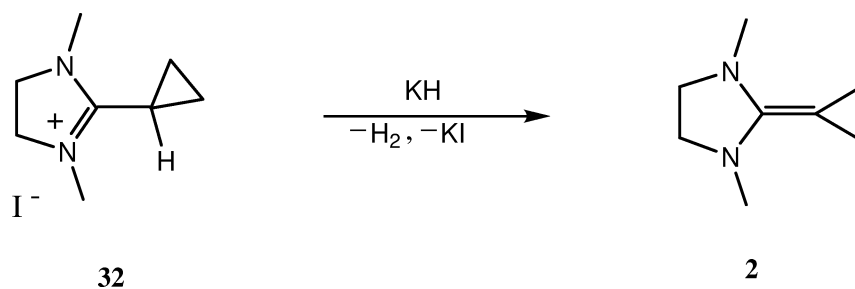


Abbildung 2.1: Synthese des Dienophils **2**

Dabei wurde die Verbesserung von M. Ernd^[34] aufgenommen und die längere

Reaktionszeit gewählt. Durch Deprotonierung über Nacht von **32** mit Kaliumhydrid wurde das Cyclopropylidenimidazolidin **2** freigesetzt. Man erhielt Ausbeuten von 80%. Das Dienophil wurde durch fraktionierende Destillation direkt aus der Reaktionsmischung gewonnen.

Das Salz **32** sollte nicht länger als ca. 5 Monate gelagert werden, da es sonst nicht mehr deprotoniert werden kann und trotz Reaktion mit Kaliumhydrid für mehrere Stunden in refluxierendem Tetrahydrofuran nicht zum Cyclopropylidenimidazolidin **2** reagiert.

Als Nebenprodukt bei der Deprotonierung entstand durch Hydrierung des Cyclopropylidenimidazolidin **2** in geringen Mengen **30**, das destillativ nicht vollständig abgetrennt werden konnte.

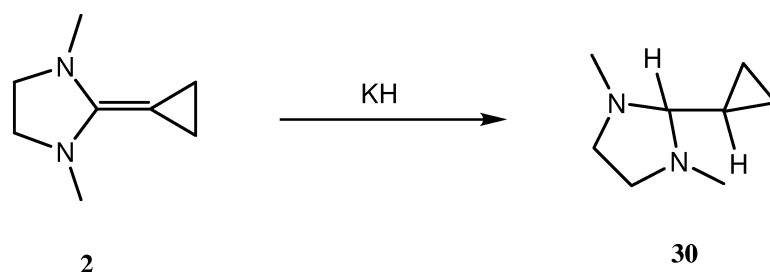


Abbildung 2.2: Reaktion von Cyclopropylidenimidazolidin **2** mit KH

Die hohe Reaktivität von **2** führt zu starker Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit. Deshalb muss es vor jeder Diels-Alder-Reaktion unter strengsten Inertbedingungen frisch hergestellt und destilliert werden.

Dennoch traten bei den Umsetzungen fast immer - zumindest in Spuren - Nebenreaktionen des Cyclopropylidenimidazolidins **2** auf:

Die Reaktion mit Spuren von Luftfeuchtigkeit konnte nie vollständig unterbunden werden.

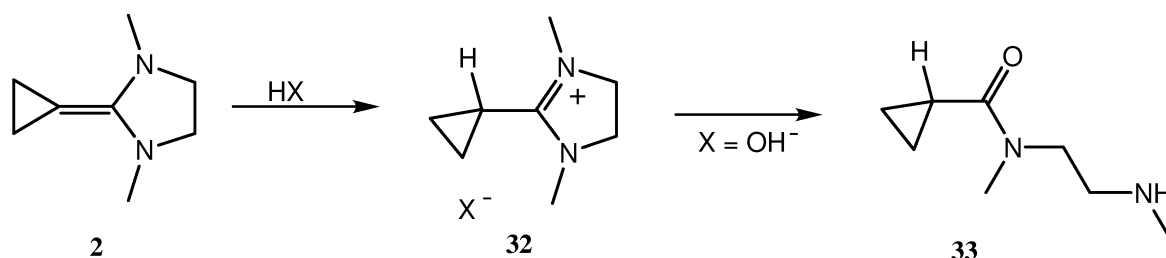


Abbildung 2.3: Reaktion von 2-Cyclopropylidenimidazolidin **2** mit Wasser

Dabei reagierte **2**, wie es H. Böhme^[52] für Ketenaminale beschrieben hat. **33** tritt im Spektrum stets als ein Gemisch der E/Z-Isomeren im Verhältnis ca 1:1 auf.

Wurden die Diels-Alder-Reaktionen in Dichlormethan durchgeführt, so reagierte **2** mit dem Lösemittel^[34].

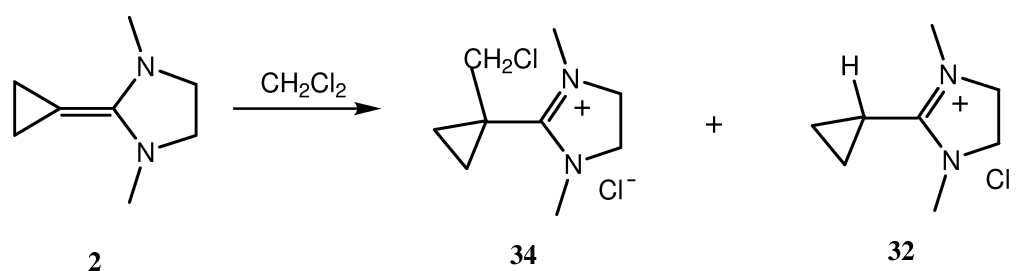


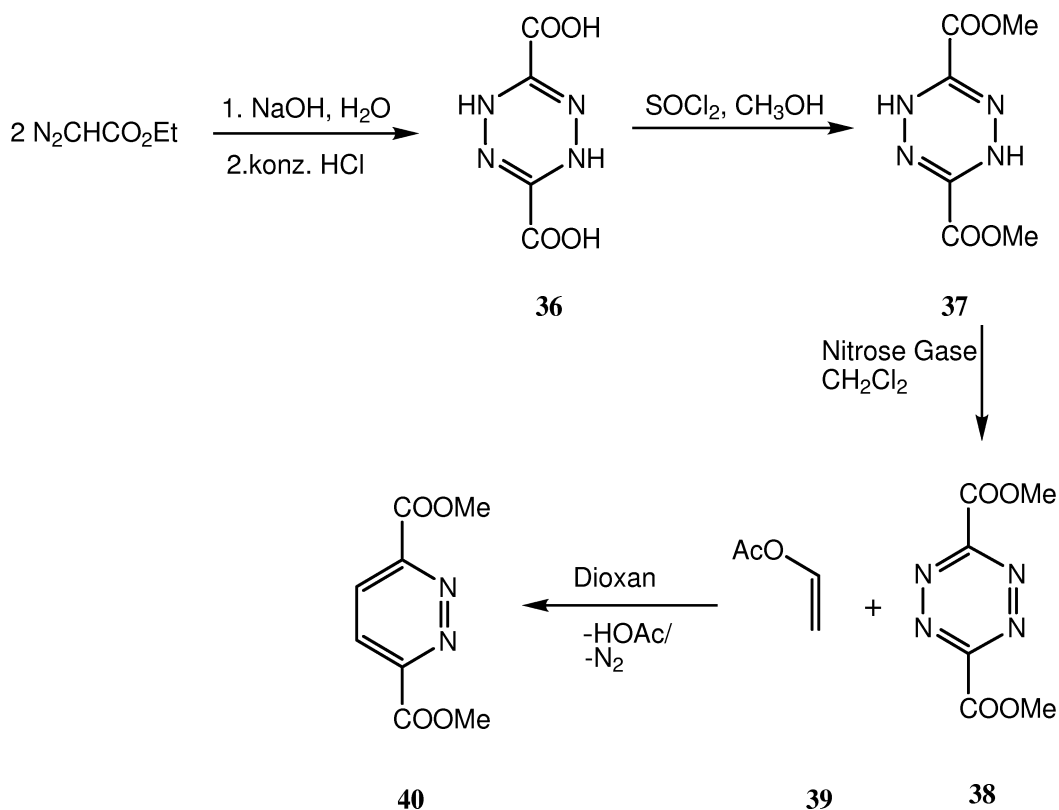
Abbildung 2.4: Reaktion von Cyclopropylidenimidazolidin **2** mit Dichlormethan

2.2 Synthese der Pyridazine

Da Pyridazine mit unterschiedlichem Substitutionsmuster umgesetzt werden sollten, konnte kein einheitlicher Syntheseweg für alle Diene benutzt werden.

2.2.1 3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester (**40**)^[54, 53]

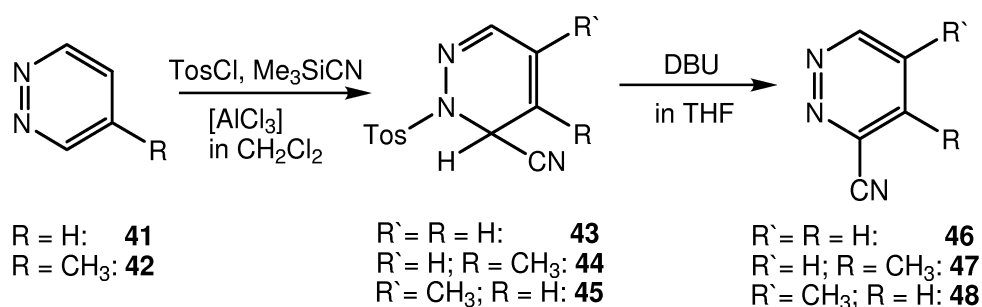
Im auf der nächsten Seite abgebildeten Syntheseweg wird der 3,6-Diester **40** über das Tetrazin **38** und dann durch eine Diels-Alder-Reaktion mit anschließender Aromatisierung und Stickstoffabspaltung hergestellt. Man erhielt **40** als hellgelbes Pulver mit einer Gesamtausbeute von 26 % (Lit^[54]: 36%).

Abbildung 2.5: Herstellung von 3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester **40**

2.2.2 3-Pyridazincarbonitril (46), 4-Methyl-3-pyridazincarbonitril (47) und 5-Methyl-3-pyridazincarbonitril (48)^[55, 56]

Pyridazin (**41**) wurde entsprechend der Vorschrift von G. Heinisch^[55] durch Rühren mit Trimethylsilylcyanid, 4-Toluolsulfonylchlorid und katalytischen Mengen Aluminiumtrichlorid in die Reissert-Verbindung **43** überführt. Man erhielt **43** als hellgrauen Feststoff. Die Reaktionszeit wurde von 5 h, wie in der Literatur^[56] angegeben, auf 16 h erhöht. Dadurch konnte die Ausbeute gegenüber der Literatur^[56] von 84 % auf 94 % verbessert werden.

Durch Behandeln mit DBU in THF erhielt man orange Kristalle **46** mit einer Ausbeute von 94 % (Lit^[56].: 92 %).

Abbildung 2.6: Herstellung von **46**, **47**, **48**

Setzte man 4-Methylpyridazin (**42**) nach der gleichen Vorschrift^[56] um, so erhielt man unabhängig von der Reaktionszeit stets ein Gemisch aus den beiden Reissert-Verbindungen **44** und **45** im Verhältnis ca. 2:1. Mit diesem Gemisch führte man auch den zweiten Reaktionsschritt wie in der Literatur^[56] angegeben durch.

Das Ergebnis von G. Heinisch^[56] konnte nicht bestätigt werden. Während dieser jeweils nur ein Regioisomeres erhält, extrahierte ich mit 69 % Rohausbeute über beide Schritte (Lit^[56].: 45 %) bei allen Versuchen ein 2:1-Gemisch aus den Regioisomeren **47** und **48**. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte man das Gemisch aber auftrennen und erhielt jeweils als braunes Öl isomerenreines **47** und **48**.

2.2.3 3-Pyridazincarbonsäuremethylester (**49**)^[58, 54]

Der einfachste Weg zur Synthese des 3-Esters **49** ist die Hydrolyse des Nitrils **46** mit anschließender Veresterung. In Analogie zu einer Vorschrift von G. Heinisch^[58] wurde **46** mit verdünnter Natronlauge zur Säure (74 %, Lit^[55].: 72 %) hydrolysiert.

Die Säure wurde analog zur 3,6-Pyridazindicarbonsäure mit Thionylchlorid in Methanol zu **49** verestert^[54]. **49** konnte man als gelben Feststoff mit 94 % Ausbeute isolieren.

2.2.4 4-Pyridazincarbonsäuremethylester (**54**)^[61, 60, 54]

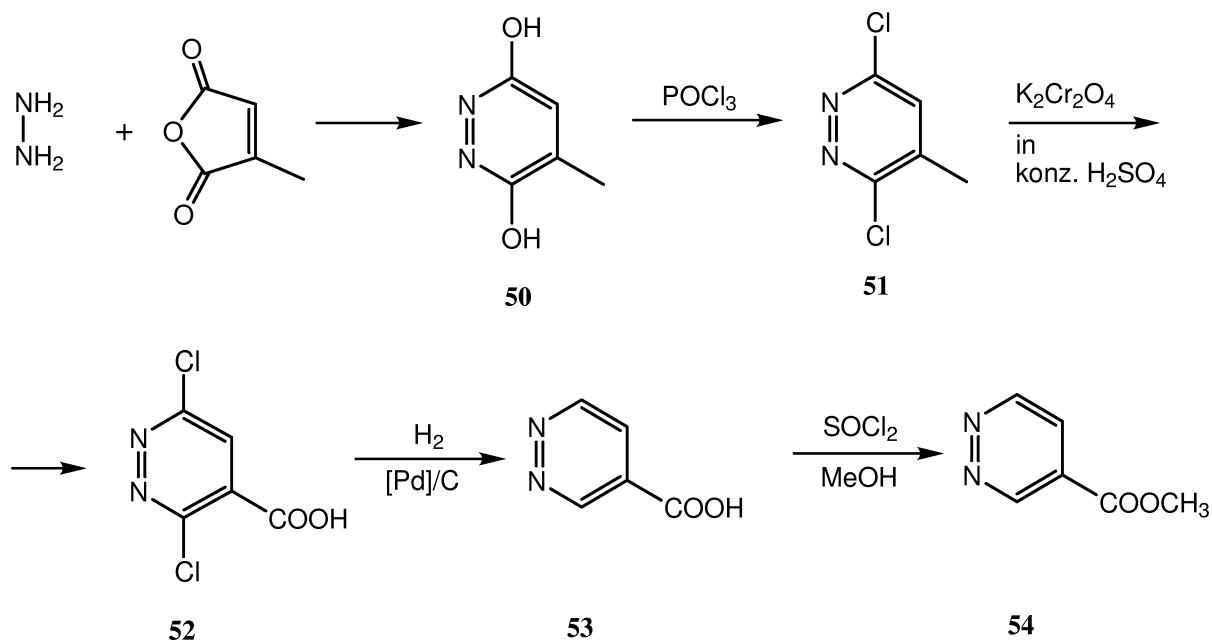


Abbildung 2.7: Herstellung von 4-Pyridazincarbonsäuremethylester **54**

Für die Synthese des 4-Esters **54** wurde der Grundkörper durch Kondensation von Citraconsäureanhydrid mit Hydrazin aufgebaut. So erhielt man das Dihydroxypyridazin **50**. Dieses konnte mit Phosphoroxychlorid leicht in das Dichlorderivat **51** überführt werden. Durch Oxidation der Methylgruppe zu **52** und reduktives Entfernen der Chlorsubstituenten in 3- und 6-Position erhält man **53**. Nach Veresterung nach der Methode von D. L. Boger^[55] konnte **54** mit einer Gesamtausbeute von 28% als hellbrauner Feststoff isoliert werden.

Kapitel 3

Umsetzung der Pyridazine in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zu Dispiroaddukten

Um den Mechanismus der Diels-Alder-Reaktionen substituierter Pyridazine untersuchen zu können, ist es nötig, die Endprodukte zu isolieren und eindeutig zu charakterisieren.

Einfache ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie reichte nicht aus, um eine Struktur eindeutig zuzuordnen. Dazu benötigte man zweidimensionale NMR-Techniken, wie HETCOR (Heteronuclear Correlation Spectroscopy) und COLOC (Correlation Spectroscopy via Long Range Couplings). Werden die unter Verwendung dieser speziellen Pulsfolgen erhaltenen ^{13}C - und ^1H -Spektren gegeneinander aufgetragen, so lassen sich im Plot die koppelnden Kerne als Schnittpunkte der Achsenlote identifizieren. Als hilfreich erwiesen sich auch ^1H , ^1H -COSY(Correlated Spectroscopy)-Spektren. Dabei werden geminale und vicinale Kopplungen erfasst und als Kreuzungspunkt auf dem 2D-Spektrum sichtbar.

Bei Diels-Alder-Reaktionen von substituierten Pyridazinen hat man mit mehreren Produkten zu rechnen. Der Grund dafür ist, dass sie vier reaktive Kohlenstoffzentren aufweisen. Die Reaktivität unterscheidet sich je nach Substitutionsmuster. Eine Rolle spielen hierbei sterische und elektronische Faktoren, d. h. die Größe der Orbitalkoeffizienten und die Ladung an den betreffenden C-Atomen. Bei Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf müssen die Koeffizienten im **LUMO** (Lowest Unoccupied Molecular

Orbital) des Diens und im **HOMO** (**H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital) des Dienophils betrachtet werden. Das Dienophil **2** hat im HOMO am β -C-Atom seinen größten Koeffizienten. Daher addiert es mit dieser Position nucleophil an die Pyridazine.

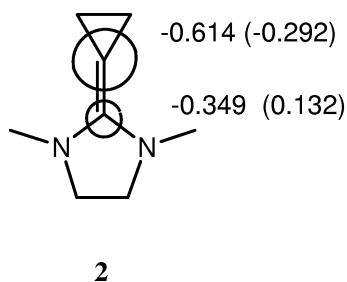


Abbildung 3.1: Ausgewählte, durch AM1-Rechnungen^[57] bestimmte Orbitalkoeffizienten im HOMO und Ladungen in Klammer von **2**

Ziel war es außerdem, bereits bei diesen Umsetzungen Anzeichen für die Existenz einer Zwischenstufe zu erhalten. Dazu mischte man die Edukte zunächst bei tiefer Temperatur und beobachtete, ob das Ausfallen einer unlöslichen Zwischenstufe zu erkennen war. Bei langsamem Erwärmen der Reaktionsmischung sollte dann unter Stickstoffeliminierung das Endprodukt entstehen.

3.1 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]-dodeca-9,11-dien-9,12-dicarbonsäuredimethylester (**55**)

Literaturbekanntes

M. Philipp^[45] konnte das Dispiroaddukt **55** nach 18 h Reaktion von **40** mit **2** bei Raumtemperatur oder nach 20 min bei 70°C in THF herstellen und NMR-spektroskopisch charakterisieren. Eine genauere Charakterisierung fehlte aber noch.

Herstellung

Eine Suspension des Diesters **40** in deuteriertem Benzol reagierte in einem NMR-Rohr bei Raumtemperatur mit 2.3 Äquivalenten Cyclopropylenimid-

azolidin **2**. Dabei fiel sofort schwarzer Niederschlag aus und das Lösemittel färbte sich gelb. Nach 20 min bei 70°C im abgeschmolzenen Röhrchen konnte noch keine Weiterreaktion beobachtet werden. Während bei M. Philipp^[45] in THF nach 20 min bei 70°C bereits die Diels-Alder-Reaktion mit anschließender Stickstoffeliminierung stattgefunden hatte, musste man das Reaktionsgemisch in Benzol 16.5 h auf 70°C erwärmen. Dann hatte das gesamte Pyridazin abreagiert. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte Dispiroaddukt **55** und die Imidazolidin-Zersetzungsprodukte **33** und **35**.

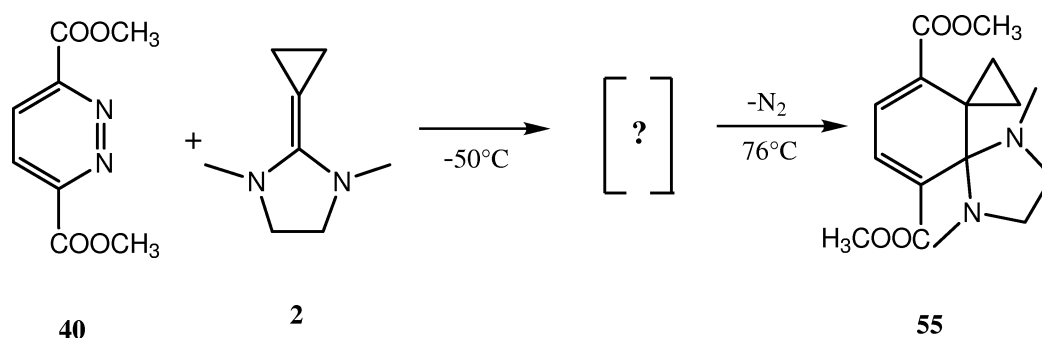


Abbildung 3.2: Reaktion von **40** mit dem Imidazolidin **2** zum Dispiroaddukt **55**

40 reagierte bei -78°C in Toluol nicht mit **2**. Nach Erwärmen auf -50°C fiel ein dunkelgrüner Niederschlag aus, der auf das Entstehen eines zwitterionischen Addukts hindeutet. Eine Weiterreaktion zeigte sich ab 76°C durch Stickstoffentwicklung, beginnendes Verschwinden des Niederschlags und Farbänderung nach rotbraun. Nach 15 min bei 90°C war die Reaktion beendet. Über dunkelbraunem Feststoff stand klare gelbe Lösung. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Feststoffes zeigte, dass dieser vor allem aus den Imidazolidin-Zersetzungsprodukten **33** und **35**, sowie nicht identifizierten Verunreinigungen bestand. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung der Lösung zeigte Pyridazin **40** und **55** im Verhältnis 2:1.

Spektroskopische Charakterisierung

Die NMR-spektroskopischen Daten für **55**^[45] konnten bestätigt werden unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in unterschiedlichen Lösemitteln gemessen wurde.

Anhand des hochaufgelösten Molekülpeaks im Massenspektrum konnte die zur Struktur gehörige Summenformel eindeutig bestätigt werden.

Das Dispiroaddukt **55** entsteht durch einen nucleophilen Angriff von **2** am C-3/C-6 von **40**.

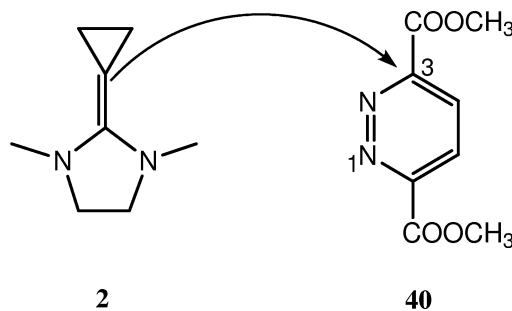


Abbildung 3.3:

Das bedeutet, dass die sterische Hinderung durch die Methylestersubstituenten, die in ipso-Position (C-3/C-6) am größten ist, den Angriff an C-3 bzw. C-6 bei der Endproduktbildung anscheinend nicht verhindert.

3.2 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]-dodeca-9,11-dien-9-carbonsäuremethylester (**56**)

Mit dem Pyridazin **45** als Dien für die Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf ging man im Vergleich zum Pyridazin **34** zu noch weniger elektronenarmen Dienen über. Außerdem hat man mit dem unsymmetrisch substituierten Pyridazin **45** die Möglichkeit, den Einfluß der Estergruppe auf den Angriff des Dienophils zu beurteilen.

Herstellung

Der Monoester **49** reagierte mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** in Toluol bei Raumtemperatur nach 30 sec unter Stickstoffentwicklung. Die Umsetzung war auch nach 21.5 h nicht vollständig. Eine spektroskopische Untersuchung

zeigte noch 19 % Pyridazin **49**. Nach Lösen des Gemisches in Dichlormethan ließen sich die Verunreinigungen mit Pentan ausfällen und man konnte 16% analysenreine, gelbe Kristalle **56** isolieren.

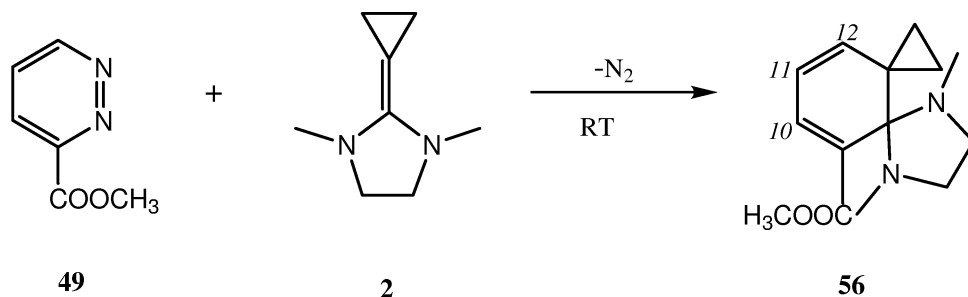


Abbildung 3.4: Reaktion von **49** mit dem Imidazolidin **2** zum Dispiroaddukt **56**

Spektroskopische Charakterisierung

Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist die für diese Verbindungsklasse typischen ^{13}C -Resonanzen bei 26.0 ppm und bei 81.1 ppm auf, die die sp^3 -hybridisierten quartären Atome C-3 und C-4 repräsentieren.

Die Entscheidung für das Regioisomere **56** erfolgte durch Vergleich mit der Dispiroverbindung **21**^[44]. Die Estergruppe in **56** bewirkt im Vergleich mit **21** eine Tieffeldverschiebung für 10-H (1.18 ppm) und C-10 (11.0 ppm), dagegen bleiben die Werte für H-11 und C-11 fast unverändert. Für das Regioisomer **56x** würde man das umgekehrte Verhalten erwarten.

Die Anwendung von COLOC- und HETCOR-Untersuchungen bestätigten diese Zuordnung. Entscheidend dafür sind die Kreuzsignale zwischen C-3 und H-11 sowie zwischen C=O und H-10.

Signalwerte, die auf das Vorliegen von **56x** hindeuten könnten, wurden nicht gefunden.

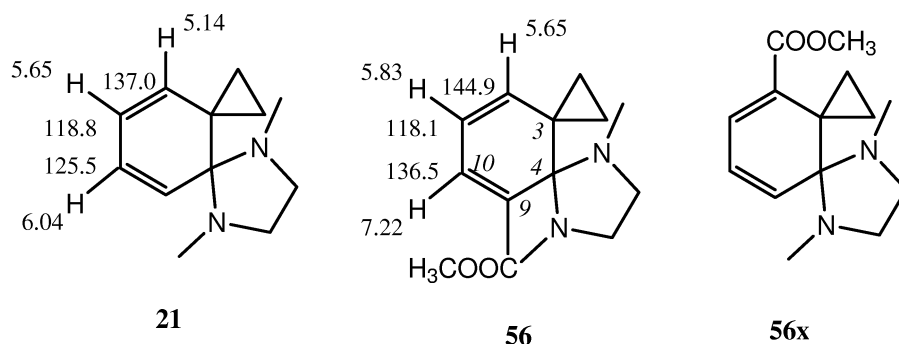


Abbildung 3.5: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen von **21**, **56** und Regioisomer **56x**

Die Wasserstoffatome im Cyclopropyl- und Imidazolring wurden analog Verbindung **57**^[34] zugeordnet.

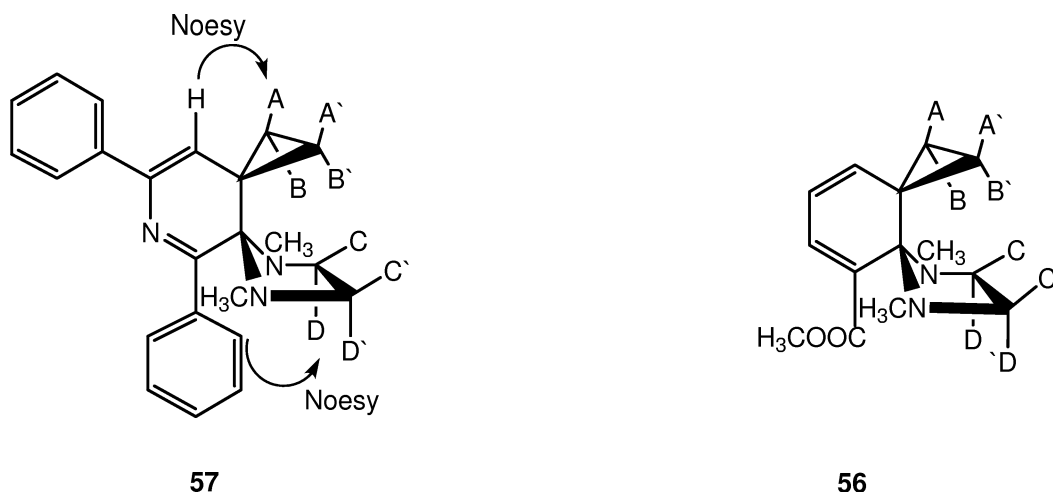


Abbildung 3.6: Vergleich von **56** und **57** zur Zuordnung der Wasserstoffatome im Cyclopropyl- und Imidazolring

M. Ernd hat mit Hilfe eines NOESY-Experiments gezeigt, dass die AA'-Protonen (fortan als 1- H_{anti} /2- H_{anti} bezeichnet) bei höherem Feld erscheinen als die BB'-Protonen (fortan als 1- H_{syn} /2- H_{syn} bezeichnet) und dass die CC'-Protonen der Methylengruppen (fortan als 6- H_{syn} /7- H_{syn} bezeichnet) bei höherem Feld erscheinen als die DD'-Protonen (fortan als 6- H_{anti} /7- H_{anti} bezeichnet). Diese Zuordnung wurde für alle folgenden Dispiroverbindungen

übernommen. Das Prinzip der NOESY-Technik beruht auf dem Nuklear-Overhauser-Effekt. Im Plot treten bei dieser Technik crosspeaks auf, wenn sich die Kerne in räumlicher Nachbarschaft zueinander befinden.

Das Endprodukt der Diels-Alder-Reaktion des unsymmetrisch substituierten Pyridazin **49** entsteht durch nucleophilen Angriff von **2** an C-6 von **49**. Im Vergleich mit dem Angriff an C-3/C-6 von **40** war zu erwarten, dass der Angriff an **49** am unsubstituierten C der beiden Positionen 3 und 6 stattfindet.

3.3 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (58)

Der Methylestersubstituent von **49** könnte sowohl durch seinen elektronischen Effekt als auch durch sterische Effekte die Regiochemie der Zwischenstufe und des Endprodukts beeinflussen. Beim Nitrilsubstituenten ist zwar der elektronische Effekt vergleichbar, aber die sterischen Effekte sind viel geringer. Durch Vergleich der Ergebnisse der Umsetzungen von **49** und **46** mit **2** sollte eine Aussage möglich sein, welcher Effekt die Regiochemie entscheidend beeinflusst.

Herstellung

Das Pyridazin **46** reagierte bei -78°C in Dichlormethan mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**. Es fiel sofort gelber Niederschlag aus, der auf das Entstehen einer zwitterionischen Zwischenstufe hindeutet. Ab 0°C kam es zur Weiterreaktion. Dies war an beginnender Stickstoffentwicklung und Verschwinden des Niederschlags zu erkennen. Nach weiterem Erwärmen auf Raumtemperatur war die Stickstoffentwicklung und damit die Reaktion beendet. Man erhielt das Produkt als hellbraunes Öl mit 66 % Ausbeute.

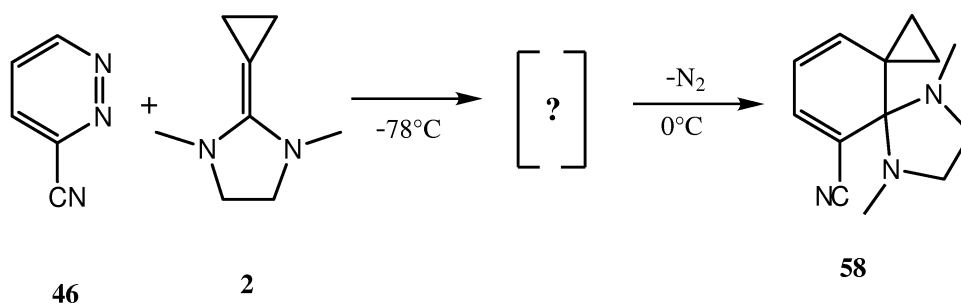


Abbildung 3.7: Reaktion von **46** mit dem Imidazolidin **2** zum Dispiroaddukt **58**

Spektroskopische Charakterisierung

Die NMR-spektroskopischen Daten von **58**^[46] stehen im Einklang mit der postulierten Struktur. Durch Vergleich mit den Daten von **56** konnte die Struktur belegt werden.

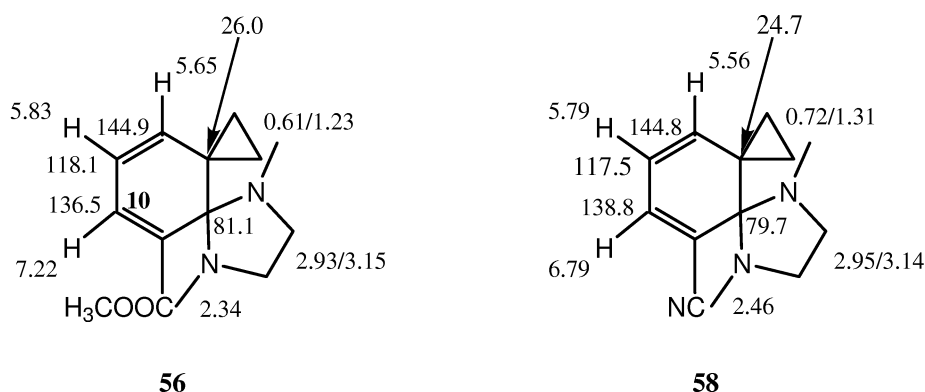


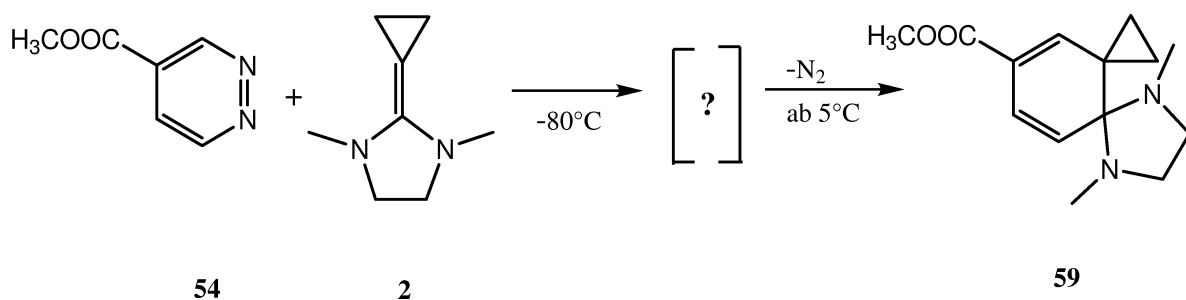
Abbildung 3.8: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR-chemischen Verschiebungen von **56** und **58**

Der Ersatz des Estersubstituenten durch einen Nitrilsubstituenten ändert nichts an der Angriffsposition von **2** am Pyridazin.

3.4 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-11-carbonsäure- methylester (**59**)

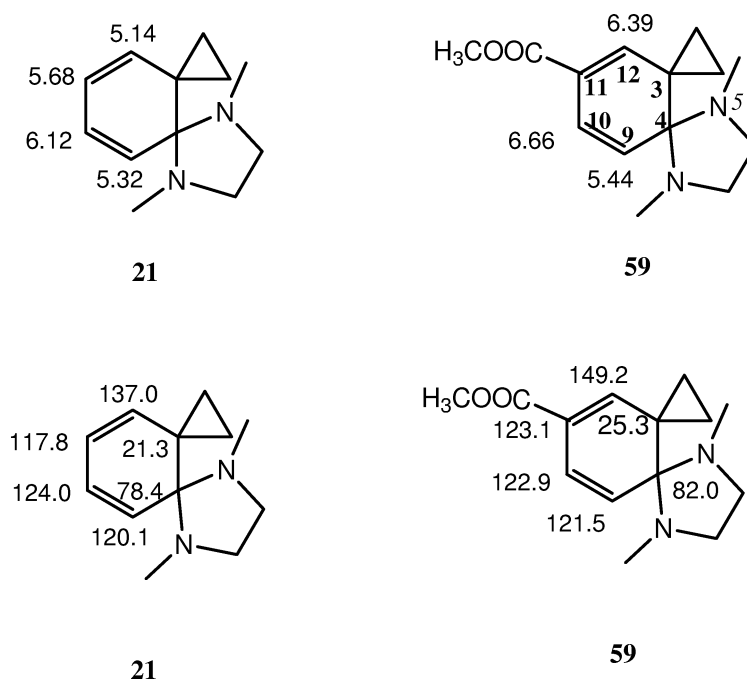
Herstellung

Das Pyridazin **54** reagierte bei -80°C in Toluol mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**. Es fiel sofort orangeroter Niederschlag aus, der auf das Entstehen einer zwitterionischen Zwischenstufe hindeutet. Die Weiterreaktion begann bei 5°C , da bei dieser Temperatur Gasentwicklung einsetzte. Nach 10 min bei 80°C war die Gasentwicklung beendet und der Niederschlag verschwunden. Man erhielt **59** mit 85 % Ausbeute. Obwohl 1.1 Äquivalente Cyclopropylidenimidazolidin **2** eingesetzt wurden, war noch Pyridazin **54** im ^1H -Spektrum zu erkennen. Bei Destillation im Kugelrohr trat ab 200°C bei 10^{-2} mbar die Zersetzung von **59** ein.

Abbildung 3.9: Reaktion von **54** mit dem Imidazolidin **2** zu **59**

Spektroskopische Charakterisierung

Die ^{13}C - und ^1H -chemischen Verschiebungen konnten durch Vergleich mit **21** zugeordnet werden.

Abbildung 3.10: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen von **21** und **59**

Die Estergruppe in **59** bewirkt im Vergleich mit **21** eine deutliche Tieffeld-

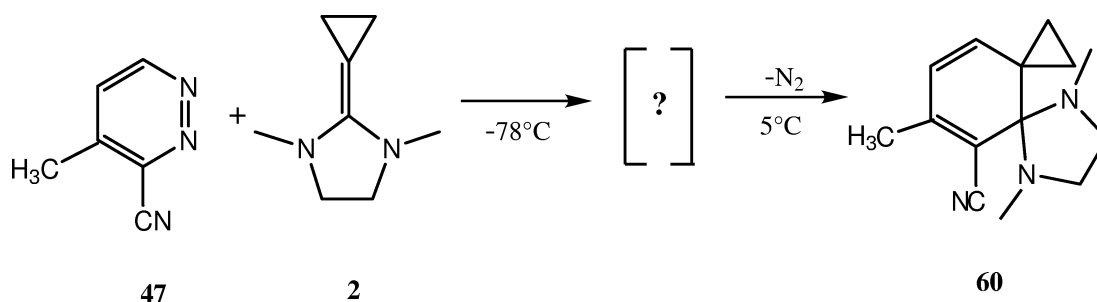
verschiebung für 12-H (1.15 ppm) und C-12 (12.2 ppm). Die Tieffeldverschiebung für 9-H (0.12 ppm), 10-H (0.54 ppm), C-9 (1.4 ppm) und C-10 (1.1 ppm) ist deutlich geringer. Dies entspricht den Erwartungen für das Regioisomere **59**. Die Struktur konnte durch Anwendung von COLOC- und HETCOR-Untersuchungen endgültig bestätigt werden. Entscheidend sind die Kreuzsignale zwischen C-3 und 9-H, C-4 und 12-H und zwischen C-4 und 10-H im COLOC.

Das Produkt **59** entsteht durch Angriff von **2** an C-3 von **54**. Diese Position ist durch den Estersubstituenten an C-4 zwar leicht sterisch gehindert, dafür aber elektronisch bevorzugt.

3.5 5,8,10-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (**60**)

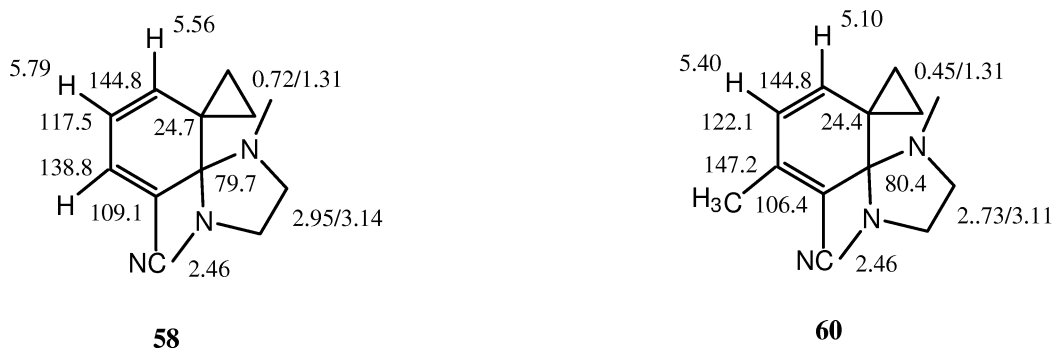
Herstellung

47 reagierte bei -78°C in Toluol mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**. Es fiel sofort ein dunkelbrauner Niederschlag aus, der auf das Entstehen einer zwitterionischen Zwischenstufe hindeutet. Ab 5°C kam es zur Weiterreaktion. Dies war an Stickstoffentwicklung und Verschwinden des Niederschlags zu erkennen. Nach 2 h bei Raumtemperatur stand über schwarzem zähem Öl klare gelbe Lösung. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Öls zeigte vor allem die Imidazolidin-Zersetzungsprodukte **33** und **35** sowie Spuren von **60**. Von der gelben Lösung wurde das Lösemittel abgezogen. Es blieben 94 % in Spuren verunreinigtes Produkt **60** als orange-braunes Öl zurück.

Abbildung 3.11: Reaktion von **47** mit dem Imidazolidin **2** zu **60**

Spektroskopische Charakterisierung

Die NMR-Daten von **60** lassen sich mit denen von **58** zuordnen.

Abbildung 3.12: Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -chemische Verschiebungen von **58** und **60**

Der Methylsubstituent bewirkt nur am ipso-C eine nennenswerte Verschiebung der ^{13}C -Verschiebung von 8.4 ppm zu tieferem Feld. H. O. Kalinowski^[62] gibt für den α -Effekt der Methylgruppe einen Inkrementwert von +10 ppm an.

Der Methylsubstituent an C-4 hat keinen Einfluss auf die Regiochemie des Endprodukts. Es liegt die gleiche Regiochemie vor wie bei **58**.

3.6 5,8,11-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (61)

Herstellung

Eine Suspension des Pyridazins **48** in deuteriertem Toluol in einem NMR-Probenrohr reagierte bei -78°C mit 1.1 Äquivalenten Cyclopropylidenimidazolidin **2**. Es fiel sofort ein dunkler Niederschlag aus. Bei -36°C hatte sich der Niederschlag aufgelöst. Bei welcher Temperatur die Weiterreaktion einsetzte, läßt sich nicht genau sagen, da sich das Röhrchen beim Umschütteln ohne Kühlung kurzzeitig erwärmte. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur zeigte eine NMR-spektroskopische Untersuchung 62 % Dispiroaddukt **61**. Als Nebenprodukte waren Umlagerungsprodukte von **61** und die Imidazolidin-Zersetzungsprodukte **33** und **35** zu erkennen.

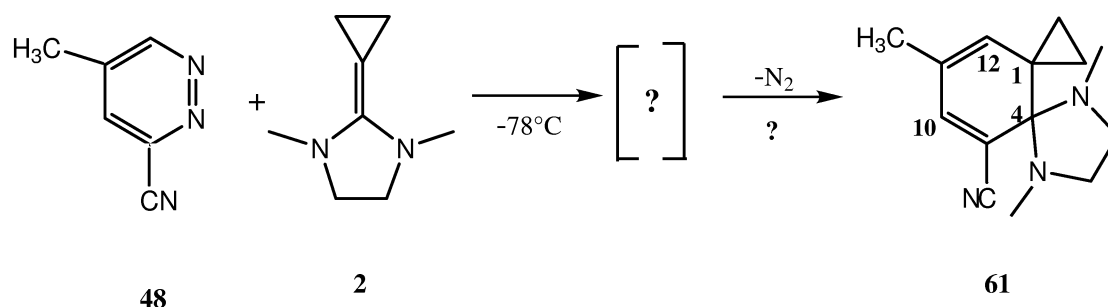


Abbildung 3.13: Reaktion von **48** mit dem Imidazolidin **2** zu **61**

Spektroskopische Charakterisierung

Die ^1H - und ^{13}C - chemischen Verschiebungen liegen in den für diese Dispiroverbindungen typischen Bereichen. Die Regiochemie konnte mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Techniken COLOC, HETCOR und COSY eindeutig belegt werden. Entscheidend sind die Kreuzsignale des Aminal-C (C-4) mit den olefinischen Protonen 10-H und 12-H im COLOC-Spektrum.

Das Endprodukt der Diels-Alder-Reaktion von **48** mit **2** entsteht durch den nucleophilen Angriff von **2** am C-6 von **48**. Das entspricht den Beobachtungen bei den Diels-Alder-Reaktionen der 3-Pyridazincarbonitrilderivate **46** und **47** mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** (siehe S. 27, Kap. 3.3 und S. 29, Kap. 3.5)

Kapitel 4

Umlagerungen der Dispiroaddukte

W. Rubin^[44] hat die Thermolyse von 5,8-Diazadispiro[2.0.4.4]dodeca-9,11-dien (**21**) eingehend untersucht und die Mechanismen der dabei ablaufenden Umlagerungen aufgeklärt. Als Produkte erhielt er aus **21** nach 3 Tagen bei 170°C unter Aromatisierung das Indolin **62**, das Aziridin **63** und das Diazocin **64**.

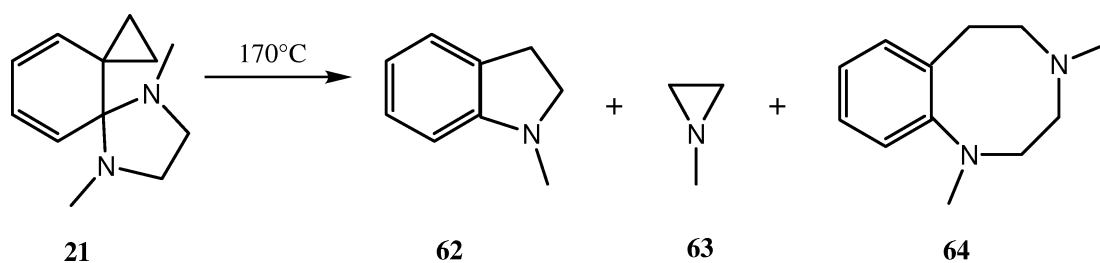


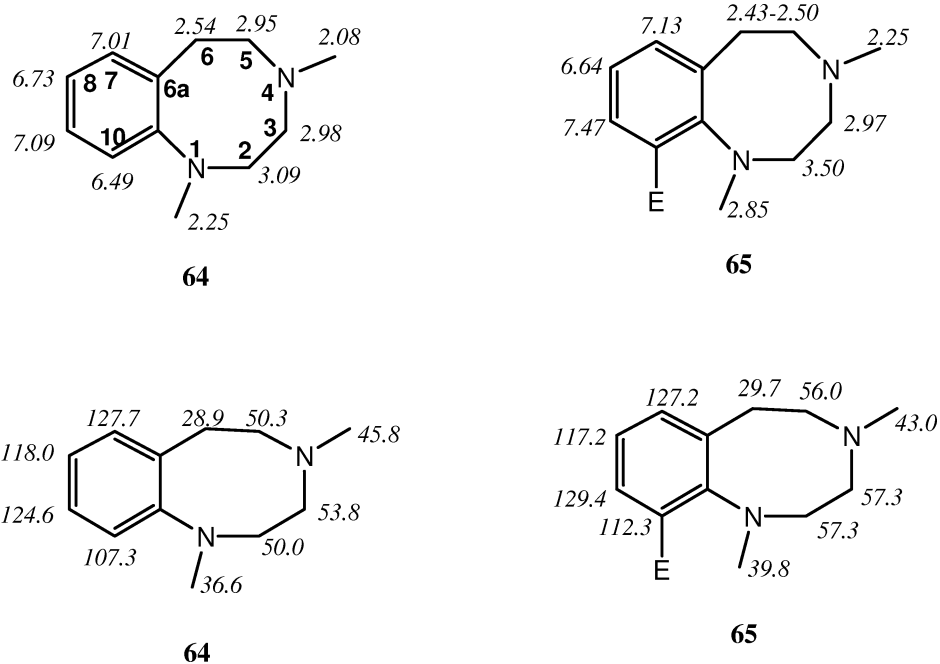
Abbildung 4.1: Thermolyse von **21** nach W.Rubin^[44]

4.1 1,4-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[e][1,4]diazocin-10-carbonsäuremethylester (**65**)

Entstehung

Das Dispiroaddukt **56**, verunreinigt mit dem Pyridazin **49**, lagerte nach 30 min in refluxierendem Dichlormethan vollständig zum Diazocin **65** um.

Spektroskopische Charakterisierung



E: COOCH₃

Abbildung 4.2: ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen von **65** und Vergleichsverbindung **64**^[44]

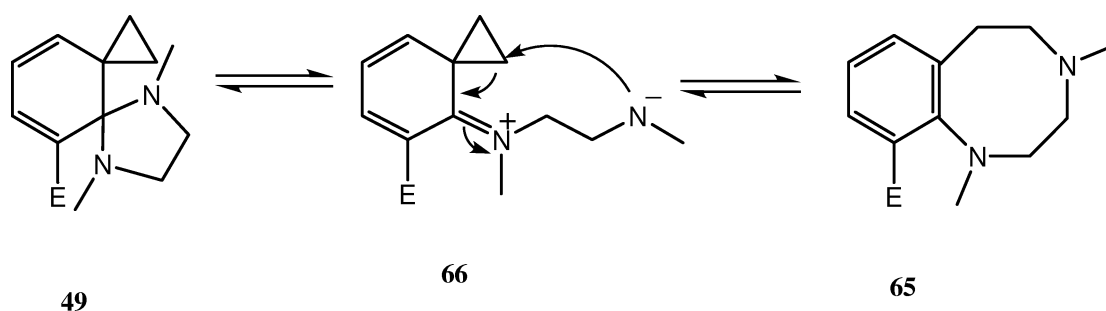
Die ähnlichen chemischen Verschiebungen von **64** und **65** lassen auf den gleiche Strukturtyp der beiden Verbindungen schließen. Typisch für den Achtring

ist, dass die Signale von 2-H und 3-H überlagern. 2D-NMR-Spektren belegen die Diazocinstruktur. Entscheidend sind vor allem die Crosspeaks zwischen folgenden Kernen im COLOC:

C-6a	und	5-H
C-7	und	6-H
C-6	und	7-H
C-5	und	4-CH ₃
C-2/C-3	und	1-CH ₃
C-10	und	8-H

Mechanismus

Nach W.Rubin^[44] ist für die Achtringbildung folgender mehrstufiger Reaktionsverlauf wahrscheinlich.



E: COOCH₃

Abbildung 4.3: Umlagerung von **49** zum Diazocin **65** nach W.Rubin^[44]

Zunächst entsteht durch Öffnung des Imidazolidinrings das stabilisierte Phenoniumion **66**. Der intramolekulare Angriff des anionischen Stickstoff des Ethylendiamin-Restes am Cyclopropylring führt zur Öffnung des Cyclopropylrings und liefert **65**.

4.2 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-indol-7-carbonitril (**67**)

Entstehung

Das Dispiroaddukt **58**, verunreinigt mit dem Pyridazin **46** und Imidazolidin-Zersetzungsprodukten (**33**, **34** und **35**), lagert bei der säulenchromatographischen Auftrennung an Kieselgel in Dichlormethan vollständig zum Indolderivat **67** um. Man erhält **67** als leicht gelbes Öl, das bei Raumtemperatur nach einigen Minuten auskristallisiert.

Spektroskopische Charakterisierung

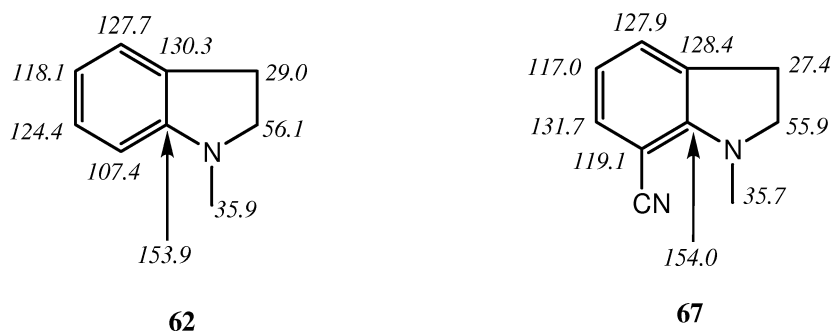


Abbildung 4.4: ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen von **63** und Vergleichs-
verbindung **63b**^[44]

Die Zuordnung konnte durch Vergleich der ^{13}C -NMR-chemischen Verschiebungen getroffen werden. Die Daten im Dihydropyrrolring von **67** korrelieren sehr gut mit denen von **62**. Im Aromaten bewirkt der Nitrilsubstituent die erwarteten Verschiebungen der Signale gegenüber **62**.

Mechanismus

W. Rubin^[44] erklärt die Bildung des Fünfrings ebenso aus dem Phenoniumion als Alternativprozess zur Achtringbildung.

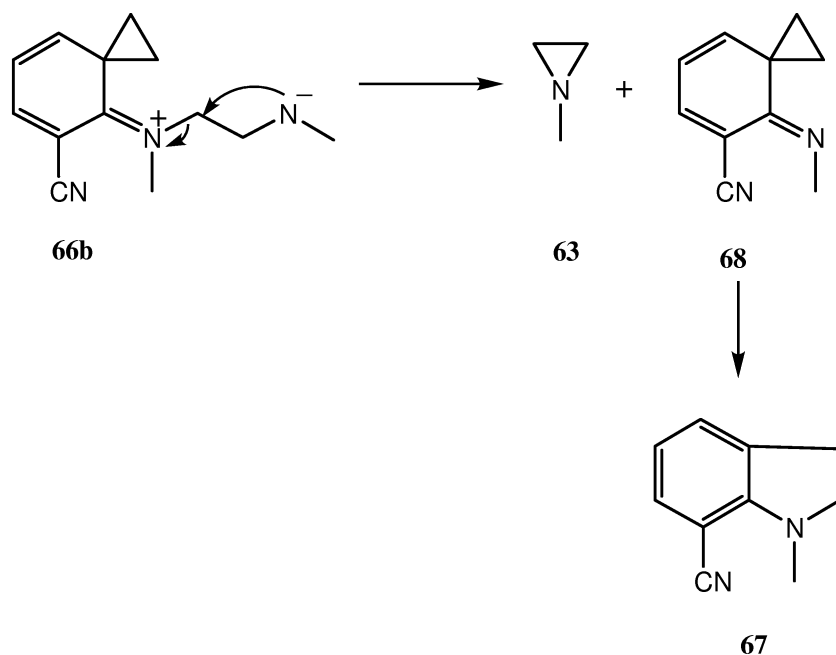


Abbildung 4.5: Mechanismus der Bildung des Indolderivats **67** nach W. Rubin^[44]

Der intramolekulare S_N2 -Angriff des anionischen Stickstoffs auf den N-Methylenkohlenstoff führt zum N-Methylaziridin und zum Iminocyclopropan **68**. **68** lagert dann sofort in das Indolin **67** um. Grund dafür ist der Gewinn an Resonanzenergie und der Abbau der Cyclopropanspannung. Das Aziridin konnte von mir nicht nachgewiesen werden, da es bei der Aufarbeitung mit dem Lösemittel abdestilliert wurde. W. Rubin^[44] hat es aber NMR-spektroskopisch eindeutig nachgewiesen.

Kapitel 5

Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei tiefer Temperatur mit Protonierung der Zwischenstufe

Bei den Umsetzungen zu den Dispiroaddukten konnte bei tiefen Temperaturen das Ausfallen eines Niederschlags, vermutlich eine zwitterionische Zwischenstufe, beobachtet werden. Solche zwitterionischen Zwischenstufen geben einen wichtigen Hinweis auf einen zweistufigen Verlauf der Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf der untersuchten Pyridazine mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**. Deshalb sollte versucht werden sie zu isolieren, zu charakterisieren und ihre Regiochemie zu bestimmen. Da diese Zwitterionen jedoch erwartungsgemäß extrem instabil und schwerlöslich sind, führte man sie durch Protonierung mit Trifluoressigsäure oder Ameisensäure in stabile, lösliche Salze über. Man protonierte bei möglichst tiefen Temperaturen, um die Weiterreaktion zum Endprodukt zu vermeiden.

5.1 1,3-Dimethyl-2[1-(3,6-dicarbomethoxy-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]-imidazoliumtrifluoracetat (69H)

Literaturbekanntes

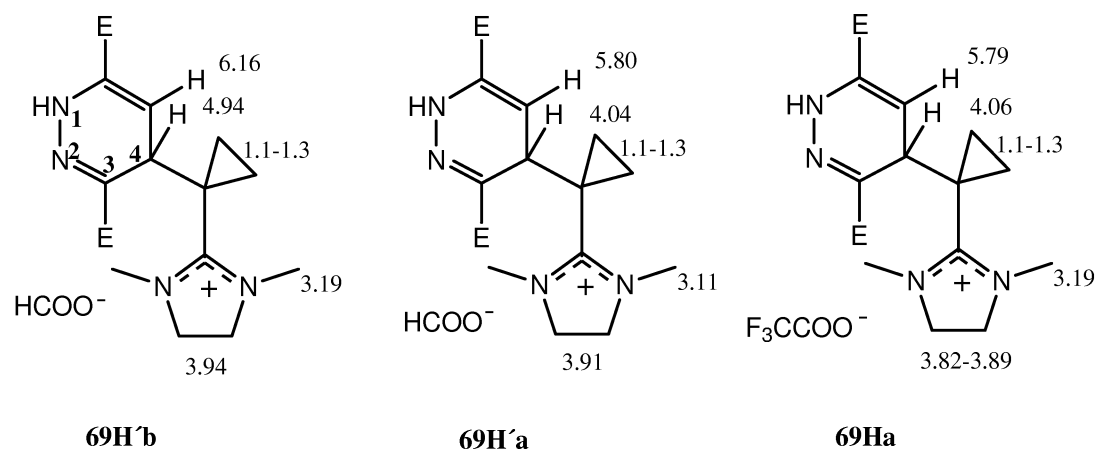
M. Philipp^[45] gelang es nach 30 minütiger Reaktion von **40** mit **2** bei 0°C in Toluol, das ausgefallene Zwitterion zu isolieren. Nach Protonierung mit Ameisensäure konnte er im NMR-Spektrum zwei Signalsätze den Rotationsisomeren **69H'a** und **69H'b** zuordnen, deren genaue Struktur nicht geklärt wurde.

Herstellung

Der Diester **40** reagierte mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei -78°C in Dichlormethan innerhalb 15 min in ca 60%igem Umsatz zu einem knallgelben Niederschlag, der sich langsam dunkelgrün färbte. Nach Protonierung durch Zugabe von Trifluoressigsäure erhielt man einen gelben Feststoff. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte neben den Signalen des nicht umgesetzten bzw. erneut gebildeten Pyridazins **40** einen Signalsatz, der dem ionischen Produkt **69Ha** zugeordnet werden kann.

Ein weiterer Signalsatz, der einem Regioisomeren von **69Ha** zugeordnet werden könnte, war nicht vorhanden.

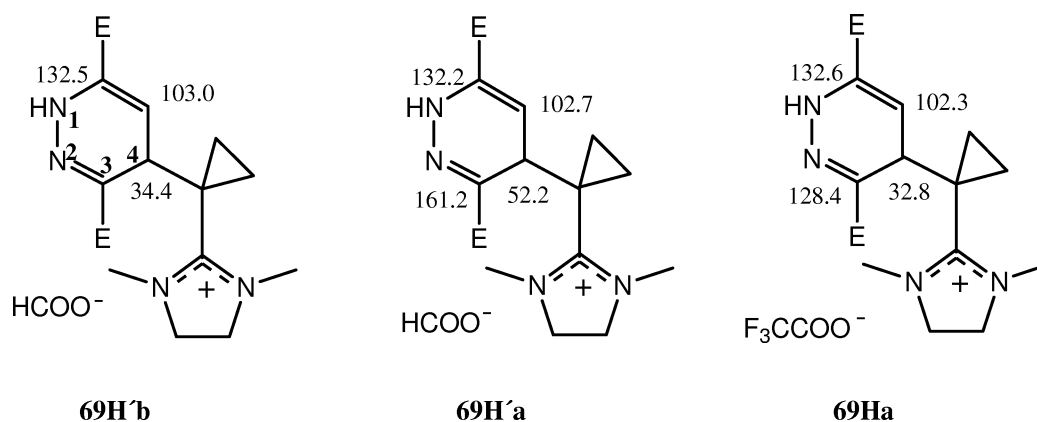
Spektroskopische Charakterisierung



E: COOCH₃

Abbildung 5.1: ¹H-NMR-chemische Verschiebungen der Isomere **69H'b**^[45], **69H'a**^[45] (in CDCl₃) und **69Ha** (in CD₂Cl₂)

Das von mir nachgewiesene Kation **69Ha** entspricht dem von M. Philipp^[45] beschriebenen Rotationsisomeren **69H'a**. Entscheidend für diese Zuordnung sind die fast identischen chemischen Verschiebungen von 4-H und 5-H in **69H'a** und **69Ha**.



E: COOCH₃

Abbildung 5.2: ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen der Isomere **69H'b**^[45], **69H'a**^[45] (in CDCl₃) und **69Ha** (in CD₂Cl₂)

Die ¹³C-NMR-chemischen Verschiebungen von C-3 und C-4 von **69H'a** und **69Ha** unterscheiden sich erheblich. Dies kann dadurch erklärt werden, dass M. Philipp Signale falsch zugeordnet hat. Im Vergleich mit den anderen in der vorliegenden Arbeit untersuchten protonierten Zwitterionen zeigt sich, dass die von M. Philipp angegebenen Verschiebungen für C-3 und C-4 von **69H'a** nicht möglich sein können.

Rotationsisomere von 69H

Grundsätzlich sind zwei Möglichkeiten für Rotationsisomerie bei dieser Verbindung denkbar.

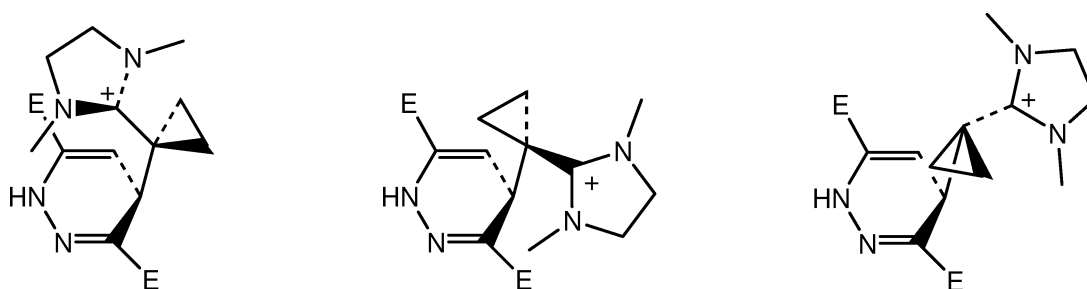
a) Liegt der Sechsring in Wannenform vor, so kann der große Rest, der den Cyclopropyl- und Imidazoliumring enthält, equatorial oder axial stehen. Dies zeigt sich durch unterschiedliche ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen. Vergleichbares wurde von H. C. van der Plas und seinen Mitarbeitern 1981 an 1,6-Dihydro-1,2,4,5-tetrazinen untersucht^[63].



E: COOCH₃

Abbildung 5.3: Isomere von **69H** durch Umklappen der Wanne

b) Die Isomere kommen durch Rotation um die Bindung zwischen Sechsring und Cyclopropylring zustande. Dadurch liegt der Imidazoliumring in unterschiedlicher räumlicher Nähe zu den einzelnen Kernen.



E: COOCH₃

Abbildung 5.4: Rotationsisomere von **69H** durch Drehung um die $C_{\text{cyclopropyl}}-C_{\text{sechsring}}$ -Bindung

Eine Entscheidung, welche der beiden Möglichkeiten hier vorliegt, ist zur Zeit nicht möglich.

Bei der Diels-Alder-Reaktion von **40** mit **2** zum Dispiroaddukt **55** konnte

durch Protonierung keine echte Zwischenstufe abgefangen werden. Es konnte lediglich ein Zwitterion protoniert werden, das durch Angriff an C-4 entstanden ist und nicht zum Endprodukt führt. Bei der Reaktion zum Endprodukt findet der Angriff nämlich an C-3 bzw. C-6 statt. Daher konnte nur ein Regioisomer einer möglichen zwitterionischen Zwischenstufe protoniert und damit indirekt nachgewiesen werden.

5.2 1,3-Dimethyl-2[1-(3-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]-imidazoliumtrifluoracetat (70H)

Im Gegensatz zum Diester **40** ist das C-6, an dem der Angriff zum Endprodukt stattfindet, beim Monoester **49** nicht sterisch gehindert. Dadurch könnte es möglich sein, dass ein Erstangriff bereits an C-6 stattfindet und man eine echte Zwischenstufe protonieren und abfangen kann.

Herstellung

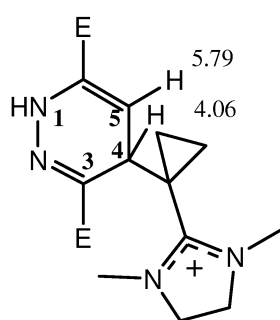
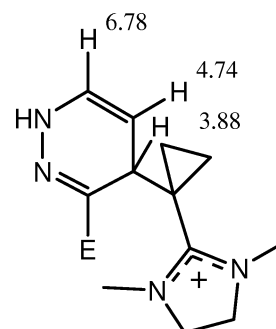
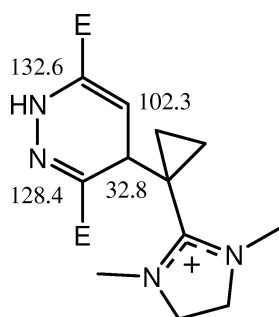
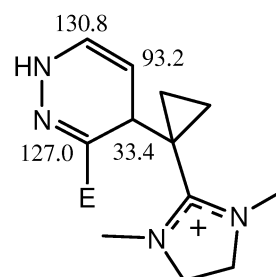
Nachdem das Pyridazin **49** mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** 15 min bei -78°C in Dichlormethan reagiert hatte, konnte man nach Zugabe von Trifluoressigsäure 85% protoniertes Zwitterion **70H** nachweisen.

Spektroskopische Charakterisierung

Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit **69Ha**. Das Fehlen der Estergruppe an C-6 in **70H** bewirkt eine Verschiebung von 5-H (1.05 ppm) und C-5 (9.1 ppm) gegenüber **69H** zu höherem Feld.

Die Regiochemie von **70H** wurde durch das Kopplungsmuster der Protonen bestätigt. 5-H koppelt sowohl mit 4-H ($^3\text{J} = 6.7$ Hz) als auch mit 6-H ($^3\text{J} = 7.1$ Hz). 4-H dagegen spaltet nur zum Dublett auf. Eine Long-range-Kopplung zu 6-H ist nicht sichtbar. 6-H zeigt zusätzlich eine ^3J -Kopplung (3.3 Hz) zu NH. Außerdem ist die Long-range-Kopplung ($^4\text{J} = 1.8$ Hz) von 5-H mit NH zu erkennen. **56**.

Das durch Protonierung abgefangene Zwitterion ist durch Angriff von **2** an C-4 von **49** entstanden und entspricht nicht einer möglichen Zwischenstufe bei der Diels-Alder-Reaktion zum Dispiroaddukt

**69Ha****70H****69Ha****70H**E: COOCH₃Abbildung 5.5: ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen von **69Ha** und **70H**

5.3 1,3-Dimethyl-2[1-(3-cyano-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazolium-trifluoracetat (**71H**)

Herstellung

Das Nitril **46** reagierte mit dem Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei -78°C in Dichlormethan innerhalb 5 min in ca 70 %igem Umsatz zu einem feinen gelben Niederschlag. Nach Protonierung durch Zugabe von Trifluoressigsäure

erhielt man das Imidazoliumtrifluoracetat **71H**. Nach Umkristallisation aus Dichlormethan erhielt man analysenreines **71H** als fast farblose Kristalle. **42** und **2** reagierten bei -70°C in Toluol zu einem Zwischenprodukt, das nach Isolierung und Protonierung mit Trifluoressigsäure auch als **71H** identifiziert wurde.

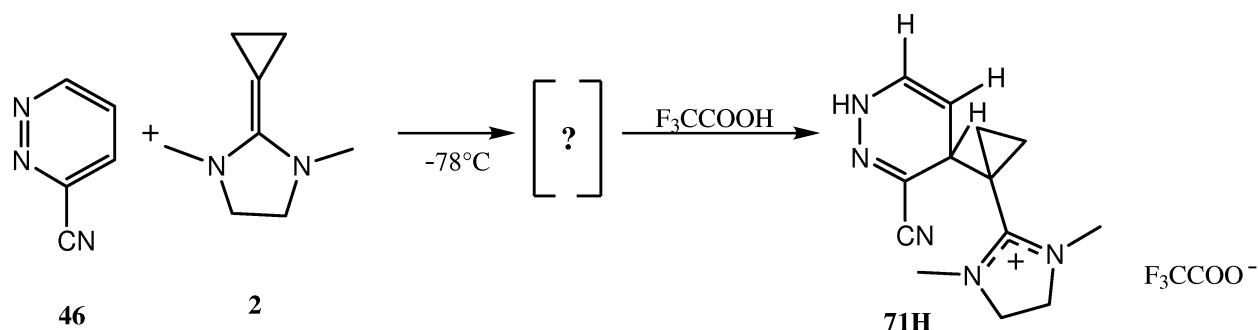


Abbildung 5.6: Abfangen einer Zwischenstufe bei der Reaktion von **46** mit **2** bei tiefer Temperatur

Spektroskopische Charakterisierung

Die ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebungen entsprechen der bereits NMR-spektroskopisch charakterisierten Verbindung **71H**^[46].

Die Summenformel wurde durch Elementaranalyse bestätigt.

Kristallstrukturdaten von **71H**

Über eine Röntgeneinkristalluntersuchung wurde die Struktur **71H** bestätigt. Der Dihydropyridazingrundkörper liegt im Kristall in Wannenkonformation vor, wobei die Atome N1, C2, C3 und C4 eine gemeinsame Ebene bilden. N2 liegt um 16 pm und C1 um 33 pm über der Ebene. Der große Rest am sp^3 -C-Atom C1 ist axial angeordnet. Der Imidazolidinring ist wegen seines großen Raumbedarfs vom Sechsring weggedreht. Die Bindungsabstände C1-C2 und C1-C4 entsprechen dem einer normalen $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ -Bindung ($154\text{pm}^{[64]}$), C3-C4 dem einer normalen $\text{C}(\text{sp}^2)\text{=C}(\text{sp}^2)$ -Bindung ($134\text{pm}^{[64]}$) und N1-C2 dem einer normalen $\text{C}(\text{sp}^2)\text{=N}$ -Bindung ($128\text{pm}^{[32]}$). Der Bindungsabstand N2-C3 ist mit 137 pm gegenüber einer $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-N}$ -Bindung ($146\text{pm}^{[64]}$) etwas

verkürzt. Die Verkürzung zeigt die Enamin-Resonanzstabilisierung. Das Enamin ist in **71H** stabiler als das tautomere Imin. Das Proton ist eindeutig an N2 gebunden (N2-H-Bindungsabstand = 115 pm). Eine starke Wasserstoffbrückenbindung zum O1 des Trifluoracetats zeigt sich durch den geringen Abstand zwischen H und O1 (170pm).

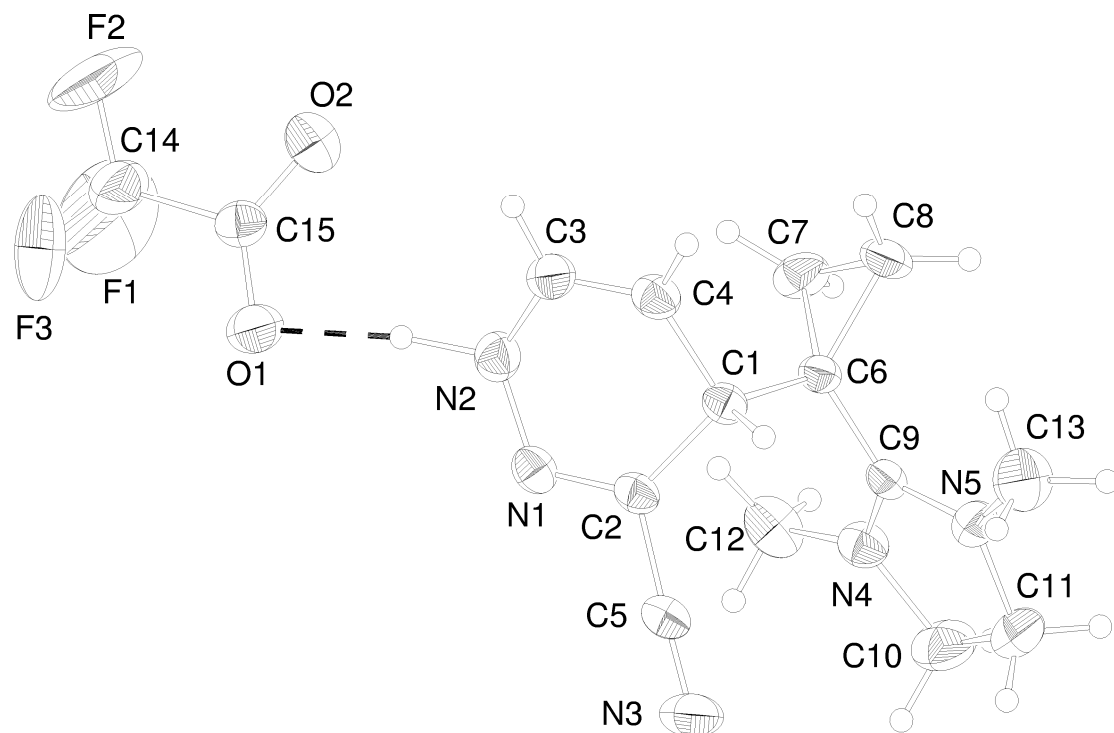


Abbildung 5.7: Kristallstruktur von **71H**

5.4 1,3-Dimethyl-2[1-(5-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]-imidazoliumformiat (**72H**)

Bisher wurden Systeme untersucht, die ihre elektronenziehenden Substituenten in ortho-Position (C-3 bzw C-6) zum Pyridazin-Stickstoff tragen. Mit dem 4-Pyridazincarbonsäuremethylester (**54**) kann der Einfluß eines elektronenziehenden Substituenten an C-4 geklärt werden.

Herstellung

Nachdem das Pyridazin **54** mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei -78°C in Dichlormethan 1.5 h reagiert hatte, konnte man nach Zugabe von Ameisensäure 70% Imidazoliumformiat **72H** nachweisen.

Spektroskopische Charakterisierung

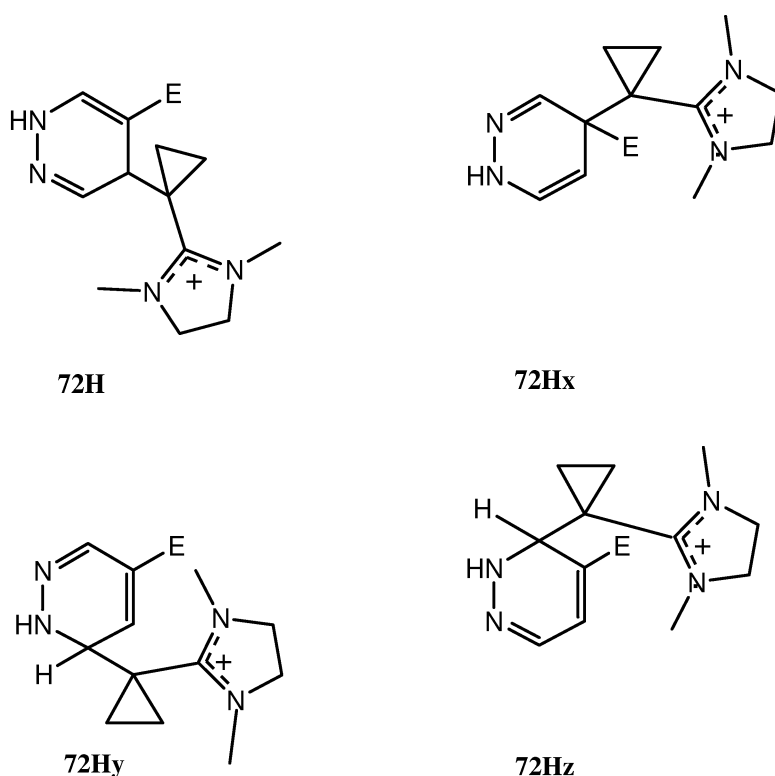


Abbildung 5.8: Theoretisch mögliche Regioisomere **72H**, **72Hx**, **72Hy** und **72Hz**

Bei der Identifizierung der Imidazoliumsalze muss man prinzipiell vier Regioisomere berücksichtigen. Die spektroskopische Unterscheidung soll hier exemplarisch zwischen den Isomeren **72H**, **72Hx**, **72Hy** und **72Hz** ausführlich beschrieben werden. Die Entscheidung für das Regioisomere **72H** fiel aufgrund mehrerer Faktoren:

a) Durch Vergleich mit **70H**

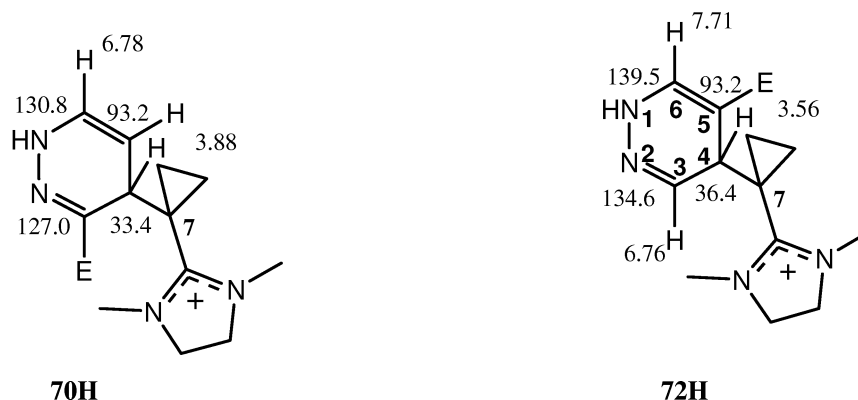


Abbildung 5.9: Charakteristische ^1H - und ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen von **70H** und **72H**

Die Estergruppe an C-5 in **72H** bewirkt eine Verschiebung von 6-H (0.93 ppm) und C-6 (8.7 ppm) gegenüber **70H** zu tieferem Feld. Das Fehlen der Estergruppe an C-3 in **72H** hat nur auf C-3 (7.6 ppm) eine nennenswerte Auswirkung. Die chemischen Verschiebungen liegen in dem für das Regioisomere **72H** erwarteten Bereichen.

b) Bestätigt wird diese Zuordnung durch das Kopplungsmuster. 6-H zeigt keine Kopplung. Es erscheint als Singulett. 3-H koppelt nur mit 4-H ($^3J = 4.5$ Hz). 4-H zeigt außerdem eine Long-range-Kopplung ($^5J = 1.4$ Hz) mit NH.

c) Für die Struktur **72H** spricht außerdem der Crosspeak von 3-H und C-7 im COLOC-Spektrum.

Die Strukturen **72Hx** und **72Hz** scheiden eindeutig aus, weil die beiden olefinischen Protonen nicht miteinander koppeln. Bei der Struktur **72Hy** kann man die ^{13}C -NMR-Resonanz von 93.2 ppm keinem Kohlenstoff zuordnen und das $\text{sp}^3\text{-C}$ im Pyridazinring erwartet man aufgrund der N-Substitution bei deutlich tieferem Feld als 36.4 ppm.

Der Erstangriff findet, wie bei den bisher betrachteten Systemen an C-5 statt, das durch den ortho-stehenden elektronenziehenden Substituenten zusätzlich aktiviert ist. Es gelang wieder nur ein Regioisomer einer möglichen zwitterionischen Zwischenstufe zu protonieren und indirekt nachzuweisen.

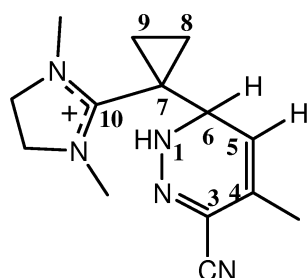
5.5 1,3-Dimethyl-2[1-(3-cyano-1,6-dihydro-4-methyl-6-pyridazinyl)-cyclopropyl]imidazolium-trifluoracetat (**73H**)

Mit dem Pyridazin **47** wurde ein ähnliches System wie das 3-Pyridazincarbnitril (**46**) gewählt. Aber eine zusätzliche Methylgruppe an C-4 soll einen Angriff des Cyclopropylenimidazolidins **2** an dieser Position verhindern.

Herstellung

Nachdem das Pyridazin **47** mit **2** 15 min bei -78°C reagiert hatte, konnte man nach Zugabe von Trifluoressigsäure ca 50% protoniertes Zwitterion **73H** nachweisen.

Spektroskopische Charakterisierung



73H

Abbildung 5.10: Struktur von **73H**

In Abbildung 5.11 sind die Wechselwirkungen der C- und H-Atome in den COLOC- und HETCOR-Spektren gegeben. Die Signale in den 2D-NMR-Spektren sind eindeutig mit der Struktur **73H** zu vereinbaren und widerlegen die Möglichkeit, dass es sich um ein anderes Regioisomeres handelt.

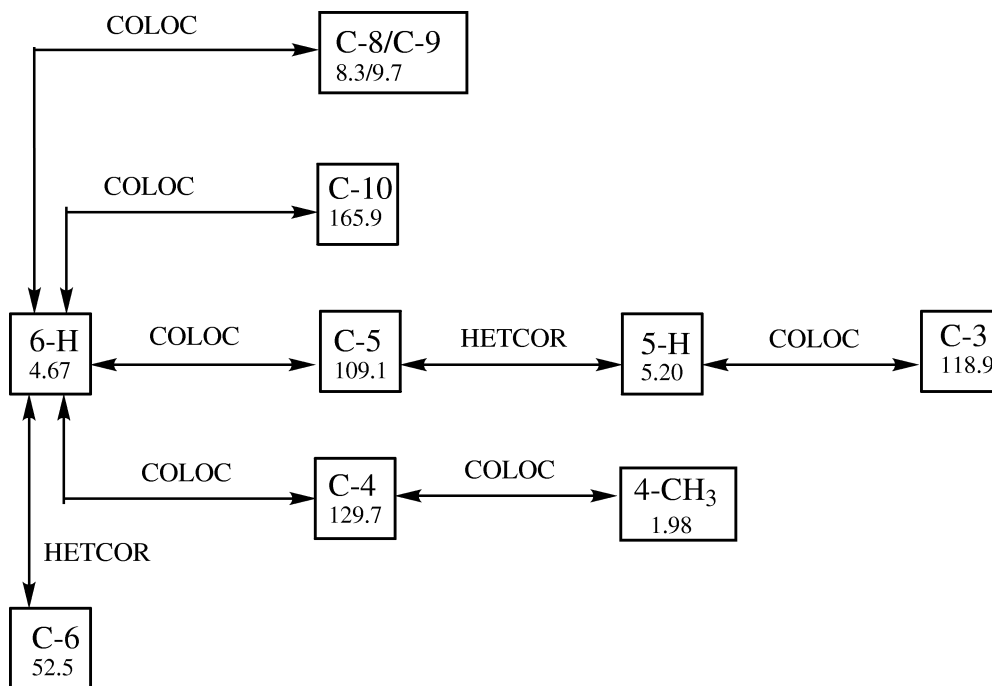


Abbildung 5.11: wesentliche HETCOR- und COLOC-Wechselwirkungen zur Aufklärung der Regiochemie von **73H**

Mit **73H** wurde ein Zwitterion abgefangen, das durch Angriff des Cyclopropylenimidazolidins **2** an C-6 von **47** entstanden ist. Damit gelang es bei Pyridazinen erstmals, eine zwitterionische Zwischenstufe abzufangen aus der ein Diels-Alder-Produkt direkt durch Ringschluss entstehen kann. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann folgender Reaktionsverlauf, wie in Abb. 5.12 dargestellt, vorgeschlagen werden: Bei $T \leq -5^\circ\text{C}$ reagiert das Pyridazin **47** mit **2** zu der zwitterionischen Zwischenstufe **73**. Diese konnte durch Protonierung abgefangen werden. Es entsteht das stabile, isolierbare Kation **73H**. Das Zwitterion **73** reagiert bei Erwärmen weiter zum Bicyclus **74**, der sofort Stickstoff eliminiert. Es entsteht das Dispiroprodukt **60**.

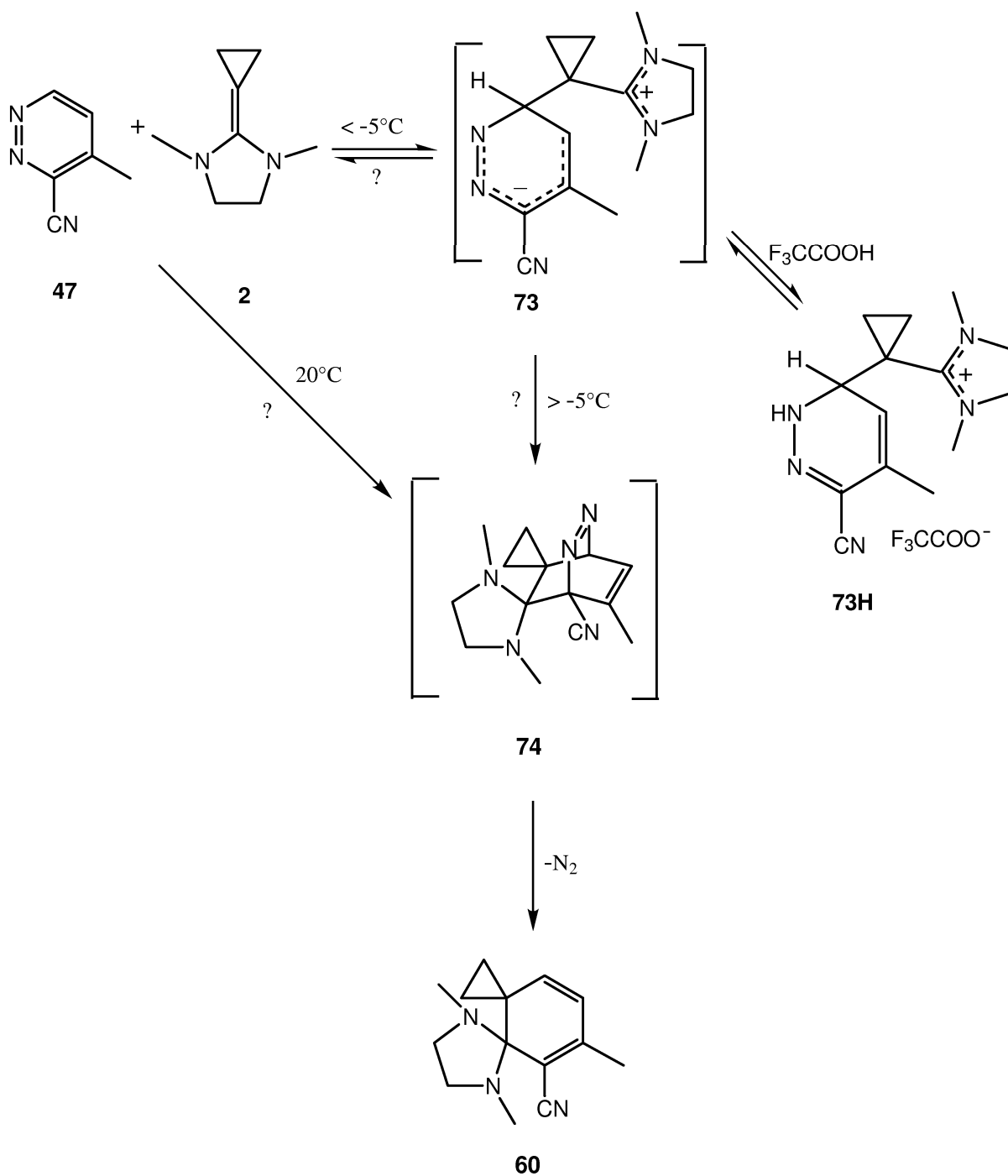


Abbildung 5.12: Wahrscheinlicher Reaktionsverlauf der Umsetzung von **2** mit **47**

Kapitel 6

Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit Cyclopropylidenimidazolidin 2 bei tiefer Temperatur und NMR-spektroskopische Charakterisierung der Zwischenstufe

Durch die abgefangenen, protonierten Zwitterionen liegt ein deutlicher Hinweis auf die Existenz zwitterionischer Zwischenstufen vor. Ziel war es nun, die Zwitterionen selbst nachzuweisen und zu charakterisieren.

Die bei der Reaktion ausfallenden Niederschläge lassen sich bei vorsichtigem Experimentieren bei tiefer Temperatur isolieren. In der Regel gelingt es jedoch nicht, genügend kristalline Substanz für eine solide spektroskopische Identifizierung bei tiefer Temperatur zu lösen.

Führte man die Umsetzungen gleich in dem Lösemittel durch, in dem die NMR-Spektren aufgenommen werden sollten, konnte genug Substanz des schwerlöslichen Zwitterions für die Spektroskopie gelöst in Lösung gehalten werden. Auch kleine Signale konnten größtenteils zugeordnet werden, da man von anderen Systemen^[34, 32] weiß, dass die Kerne der Zwitterionen und protonierten Zwitterionen etwa im gleichen Bereich absorbieren.

Das Problem bei dieser Vorgehensweise besteht darin, dass Cyclopropyli-

denimidazolidin **2** mit den geeigneten Lösemitteln wie Dichlormethan oder Acetonitril reagiert und somit immer Nebenreaktionen auftreten. Diese lassen sich bei sehr tiefer Temperatur allerdings relativ gut unterdrücken.

6.1 1,4-Dihydro-3,6-bis(methoxycarbonyl)-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (**69**)

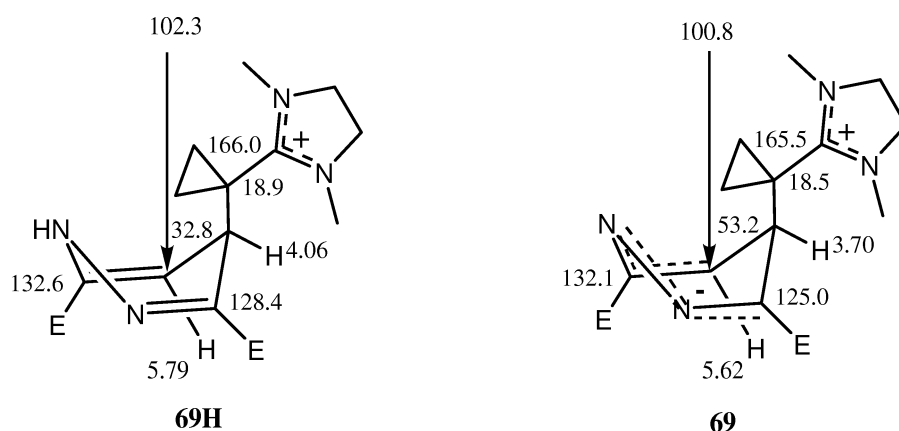
Herstellung

Eine beige Suspension des Pyridazins **40** in einem Gemisch aus deuteriertem Dichlormethan und Acetonitril, im Verhältnis ca 3:1, reagierte bei -78°C nach 30 sec mit **2** zu einem orangen Niederschlag. Nach 45 min und 4 h Rühren bei dieser Temperatur entnahm man Proben, die sich nach 20 h bei -80°C grün gefärbt hatten und NMR-spektroskopisch untersucht wurden.

Beide Proben lieferten bei -80°C annähernd das gleiche Spektrum. Die ^1H - und ^{13}C -Spektren zeigen jeweils einen Signalsatz, der dem Diester **40** zugeordnet werden kann und einen Signalsatz, der dem Zwitterion **69** zugeordnet werden kann. Anhand der Integralverhältnisse im ^1H -Spektrum lässt sich ein Umsatz von 86% des löslichen Anteils zum Zwitterion **69** bestimmen.

Spektroskopische Charakterisierung

Die Interpretation der NMR-Daten erfolgte durch Vergleich mit dem protonierten Zwitterion **69H**.



E: COOCH₃

Abbildung 6.1: ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen des Zwitterions **69** und Vergleichsverbindung **69H**

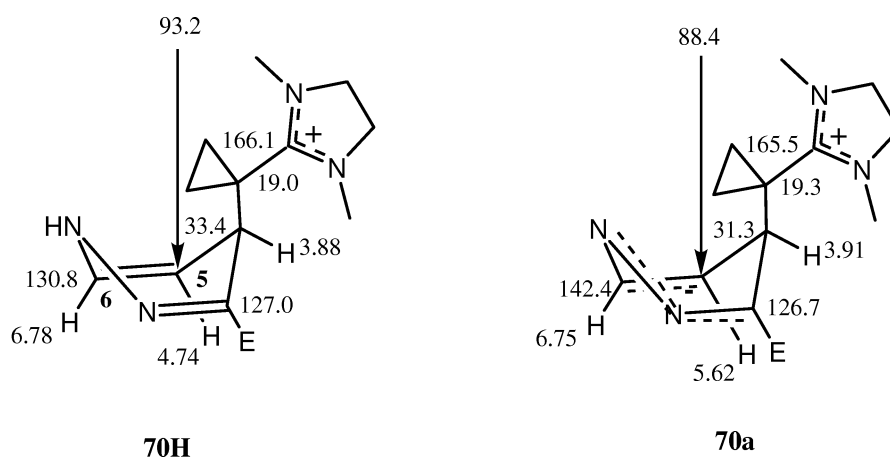
Diese Zuordnung wurde durch HETCOR- und COLOC-Spektren verifiziert.

6.2 1,4-Dihydro-3-methoxycarbonyl-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (**70a**)

Herstellung

Eine beige Suspension des Pyridazins **49** in einem Gemisch aus deuteriertem Dichlormethan und Acetonitril, im Verhältnis ca 3:1, reagierte bei -80°C nach 30 sec mit **2** zu einem gelben Niederschlag. Nach 1 h, 4 h und 8 h Rühren bei dieser Temperatur entnahm man Proben, die nach 20 h bei -80°C NMR-spektroskopisch untersucht wurden.

Alle drei Proben zeigten zu 50% den Ester **49** und zu 50% eine neue Verbindung, die man als Zwitterion **70a** identifizieren konnte. Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit der protonierten Verbindung **70H**.

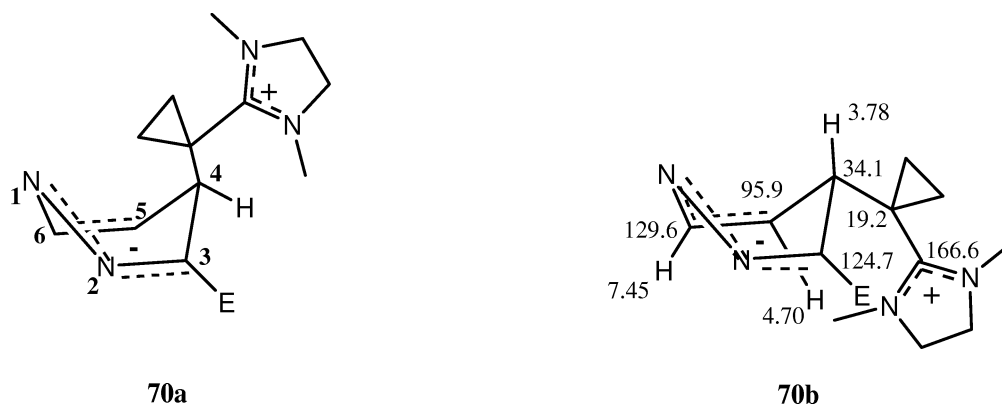


E: COOCH₃

Abbildung 6.2: ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen von Zwitterion **70a** und der Vergleichsverbindung **70H**

Es fällt zwar ein Unterschied bei der chemischen Verschiebung von 5-H (0.88ppm) und C-6 (11.6 ppm) auf. Da die anderen Signale aber bei sehr ähnlichem Feld erscheinen, kann man davon ausgehen, dass **70H** und **70a** in ähnlicher Konformation vorliegen. Beim Zwitterion **71** (siehe S. 61) ist es die Verschiebung von 6-H, die stark variiert, je nachdem, ob der große, kationische Rest axial oder äquatorial steht. Da 6-H bei **70H** und **70a** im gleichen Bereich absorbiert, der sich außerdem kaum von dem von 6-H von **71H** unterscheidet, steht der große Rest wahrscheinlich bei beiden Verbindungen axial. Dass dieser Rest durch Rotation um die Bindung zwischen Sechsring und Cyclopropylring im Zwitterion **70a** möglicherweise eine andere Orientierung einnimmt als in der protonierten Verbindung **70H**, könnte die Differenz der Signale von 5-H und C-6 erklären.

Untersuchte man die Reaktion von Pyridazin **49** mit **2** in deuteriertem Dichlormethan und Acetonitril bei -78°C erst nach 57 d NMR-spektroskopisch, waren in den Spektren zwei andere Signalsätze zu erkennen. Diese deuten auf zwei Rotationsisomere des protonierten Zwitterions **70a** hin. Eines davon (**70b**) unterscheidet sich in den Verschiebungen und ist vermutlich das Rotationsisomer, das durch Umklappen der Wanne entsteht.

Abbildung 6.3: Konformation von **70a** und Rotationsisomerem **70b**

Der andere Signalsatz ist sehr klein und konnte nicht vollständig identifiziert werden. Größtenteils fallen die Signale mit denen von **70a** zusammen. Nur folgende Kerne absorbieren unterschiedlich:

	70a	70c
4-H	3.91	3.78
C-5	88.4	92.7
C-6	142.4	131.0

Es lässt sich deshalb vermuten, dass dieses Isomere durch Rotation um die Bindung zwischen Sechsering und Cyclopropylring zustande kommt. Welche Orientierung die Ringe dabei einnehmen, lässt sich anhand der NMR-Daten nicht bestimmen.

6.3 3-Cyano-1,4-dihydro-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (**71**)

Herstellung

Das Pyridazin **46** reagierte bei -78°C in deuteriertem Dichlormethan sofort mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** zu einem gelben Niederschlag. Nach 45

min bei -78°C wurde eine Probe der Suspension entnommen und unter kurzem Erwärmen auf -20°C verdünnt. Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der abgetrennten Lösung und des Niederschlags, der in viel Lösemittel zum Teil gelöst werden konnte, zeigte sich eine unterschiedliche Zusammensetzung der beiden Proben: Es war jeweils etwa ein Drittel Pyridazin **46** zu identifizieren. Das Spektrum der Lösung zeigte aber zusätzlich nur die Signale von einem Zwitterion **71b**. Im Spektrum des Niederschlags waren dagegen außer dem Signalsatz von **46** noch 2 andere enthalten, die den Isomeren, Zwitterion **71a** und **71b**, zugeordnet werden können. Demnach ist das Isomere **71b** deutlich besser in Dichlormethan löslich als **71a**. Daneben sind jeweils folgende drei Nebenprodukte zusammen zu maximal 8% enthalten: Dispiroaddukt **58**, das Regioisomere davon, **58B**, und 1,4-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[e][1,4]diazocin-10-carbonitril (**75**).

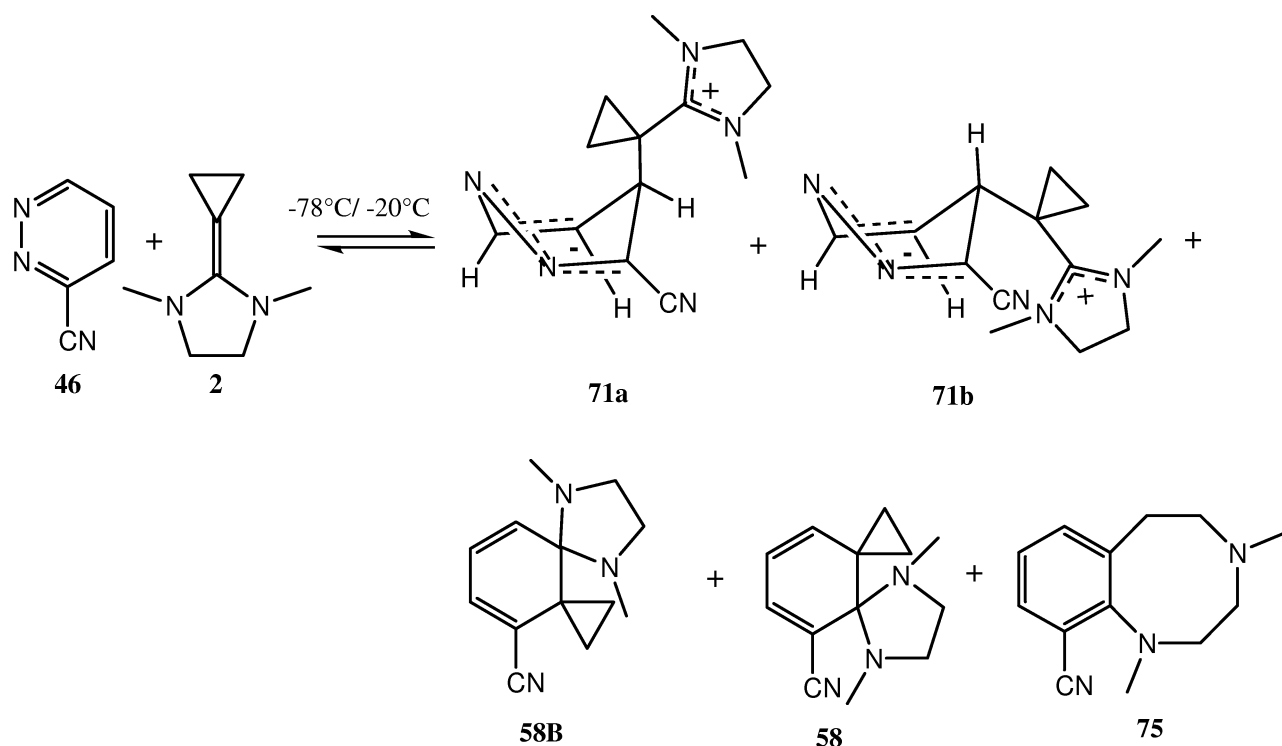


Abbildung 6.4: Reaktion des Pyridazins **46** mit Cyclopropyliden **2**

Zu etwa 2-3% des Umsatzes kann **58B** identifiziert werden. Dieses Diels-Alder-Produkt ist durch den nucleophilen Angriff von **2** an Position 3 von

46 entstanden und konnte das einzige Mal unter diesen Versuchsbedingungen beobachtet werden.

Spektroskopische Charakterisierung

Die Daten der Zwitterionen **71a** und **71b** lassen sich mit denen der protonierten Verbindung **71H** interpretieren.

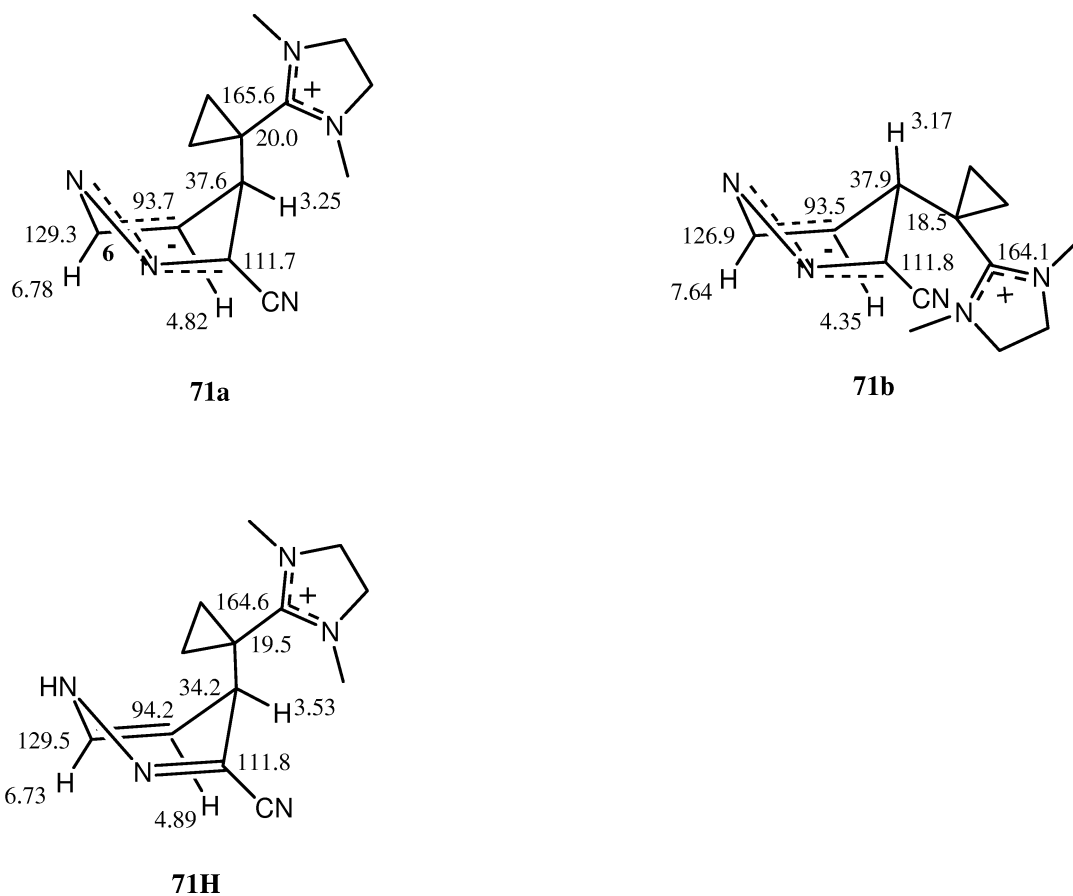


Abbildung 6.5: NMR-Daten der Rotationsisomere **71a** und **71b** sowie Vergleichsverbindung **71H**

Entscheidend für die Zuordnung war die Verschiebung des 6-H-Atoms. Alle anderen Kerne von **71a** und **71b** absorbieren ähnlich wie die von **71H**. Ein Unterschied fällt nur bei 6-H auf. Die Differenz von 0.91 ppm (6-H) zwischen

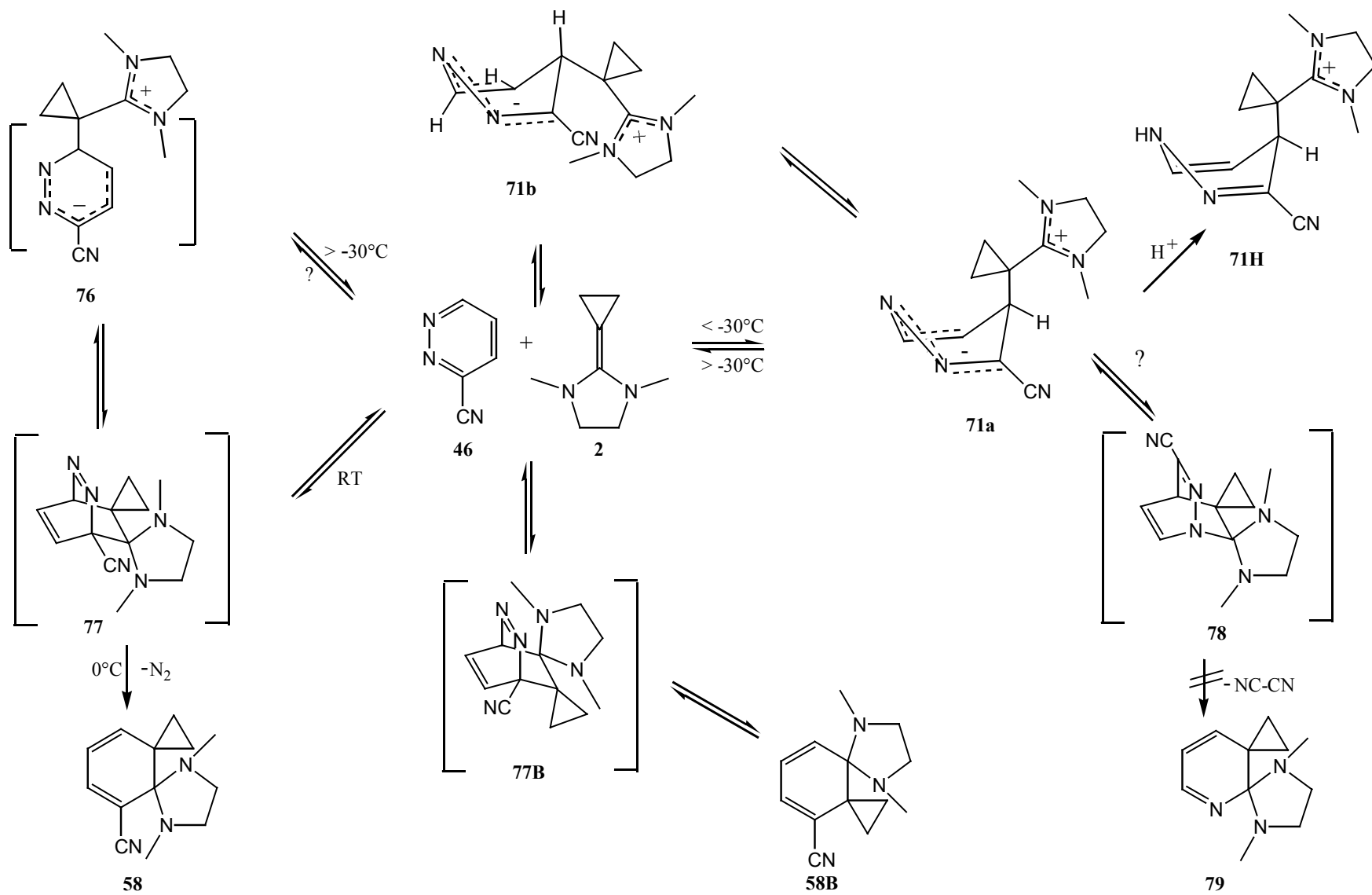
71b und **71H** lässt sich erklären, wenn die beiden Verbindungen in unterschiedlicher Konformation vorliegen. Die Konformation von **71a** und **71b** kann sich jedoch, ähnlich wie bei den protonierten Zwitterionen **69H** (S.42) diskutiert, durch Rotation um die Bindung zwischen Sechsring und Dreiring unterscheiden. Die Konformation von **71H** ist durch ihre Röntgenkristallstruktur (Kap. 5.3, S. 46) bekannt. **71a** liegt wahrscheinlich in der gleichen Konformation vor.

Wurde die Reaktion in einem Temperaturbereich zwischen -78°C und -37°C durchgeführt, so zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung nur die beiden Signalsätze des Pyridazins **46** und des Zwitterions **71a**. Dies wurde verifiziert durch die Zugabe von Säure. Dadurch wurde das Zwitterion **71a** zur Verbindung **71H** protoniert. In geringen Mengen konnte noch das Dispiroaddukt **58** und das Umlagerungsprodukt **75** nachgewiesen werden (vgl. S. 57). Eine dazu analoge Reaktion bei konstant -78°C lieferte nach 48 h das gleiche Ergebnis. Nach 340 h zeigt das Spektrum dieser Probe zusätzlich 25% von Zwitterion **71b**. Die Signalintensität von **71a** hat währenddessen um 21% abgenommen. **71a** scheint sich langsam in das Isomere **71b** umzuwandeln. Erwärmt man die Probe nach 340 h langsam und misst jeweils nach 10°C ein ^1H -NMR-Spektrum, so zeigt sich erst ab einer Erwärmung auf -20°C nach ca 4 h eine Veränderung. Die Rückreaktion zu Pyridazin **46** und Cyclopropylidenimidazolidin **2** beginnt. Dabei wird zunächst nur **71b** weniger. Diese Tendenz setzt sich bei weiterem Erwärmen auf 0°C fort. Bei Raumtemperatur sind beide Isomere verschwunden. Sie sind vollständig in die Edukte **46** und **2** zerfallen. **2** ist jedoch im Spektrum nicht mehr zu identifizieren. Dafür sind Signale der Produkte **32** und **34** aus der Reaktion von Cyclopropylidenimidazolidin **2** mit Dichlormethan zu sehen.

Die Bildung der Zwitterionen **71a** und **71b** ist eine Gleichgewichtsreaktion. Ab -30°C ist die Rückreaktion nachweisbar. Cyclopropylidenimidazolidin **2** reagiert mit dem Lösemittel (vgl. S. 17) und wird dadurch dem Gleichgewicht entzogen. Die Diels-Alder-Reaktion findet bei dieser Temperatur noch nicht statt. Bei Erwärmen auf Raumtemperatur konkurriert die Diels-Alder-Reaktion mit der Reaktion von **2** mit Dichlormethan. Es zeigt sich, dass die Diels-Alder-Reaktion viel stärker temperaturabhängig ist. Diese Tatsache spricht dafür, dass die Cycloreversion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion ist. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt einen Umsatz von 67%. Dieser ist wahrscheinlich deutlich höher, weil man davon ausgehen kann, dass die entstandenen 18% Umlagerungsprodukt **67** (vgl. S.38) aus dem Dispiroprodukt **54** entstanden sind.

Diskussion des Reaktionsverlaufs

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann ein wahrscheinlicher Reaktionsverlauf, wie in der nachfolgenden Abbildung dargestellt, vorgeschlagen werden: Bei $T \leq -30^\circ\text{C}$ reagiert das 3-Pyridazincarbonitril **46** mit **2** zu der zwitterionischen Zwischenstufe **71**. Dabei treten je nach Reaktionstemperatur und -dauer Rotationsisomere auf, die miteinander im Gleichgewicht stehen. Die Umwandlung erfolgt aber so langsam, dass beide Isomere **71a** und **71b** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnten. **71a** konnte außerdem durch Protonierung abgefangen werden. Es entsteht das stabile, isolierbare Kation **71H**. Dessen Struktur und Konformation wurden mittels einer Röntgenkristallstruktur verifiziert. Dieses Zwitterion geht keine Folgereaktionen, wie Cyclisierung und anschließende Dicyan-Eliminierung, ein. Das Produkt **79** entsteht nicht. Bei Erwärmen auf über -30°C zerfällt das Zwitterion wieder in die Edukte **46** und **2**. Bei Raumtemperatur reagieren diese zum Dispiroaddukt **58**. Die Zwischenstufe **76** konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Sie ist jedoch wahrscheinlich, da sie eine ähnliche Stabilisierung wie die nachgewiesene Zwischenstufe **71** erfährt und die analoge Zwischenstufe bei der Umsetzung von 4-Methyl-3-pyridazincarbonitril **47** mit **2** durch Protonierung abgefangen werden konnte.



Möglicher Reaktionsmechanismus der Reaktion von 46 mit Cyclopropylidenimidazolidin 2

Mit Hilfe der AM1-Methode gelang für beide Additionsrichtungen (siehe Abbildung 6.7) die Berechnung der Bildungsenthalpien der Zwitterionen (**ZW**) und Bicyclen (**BC**).

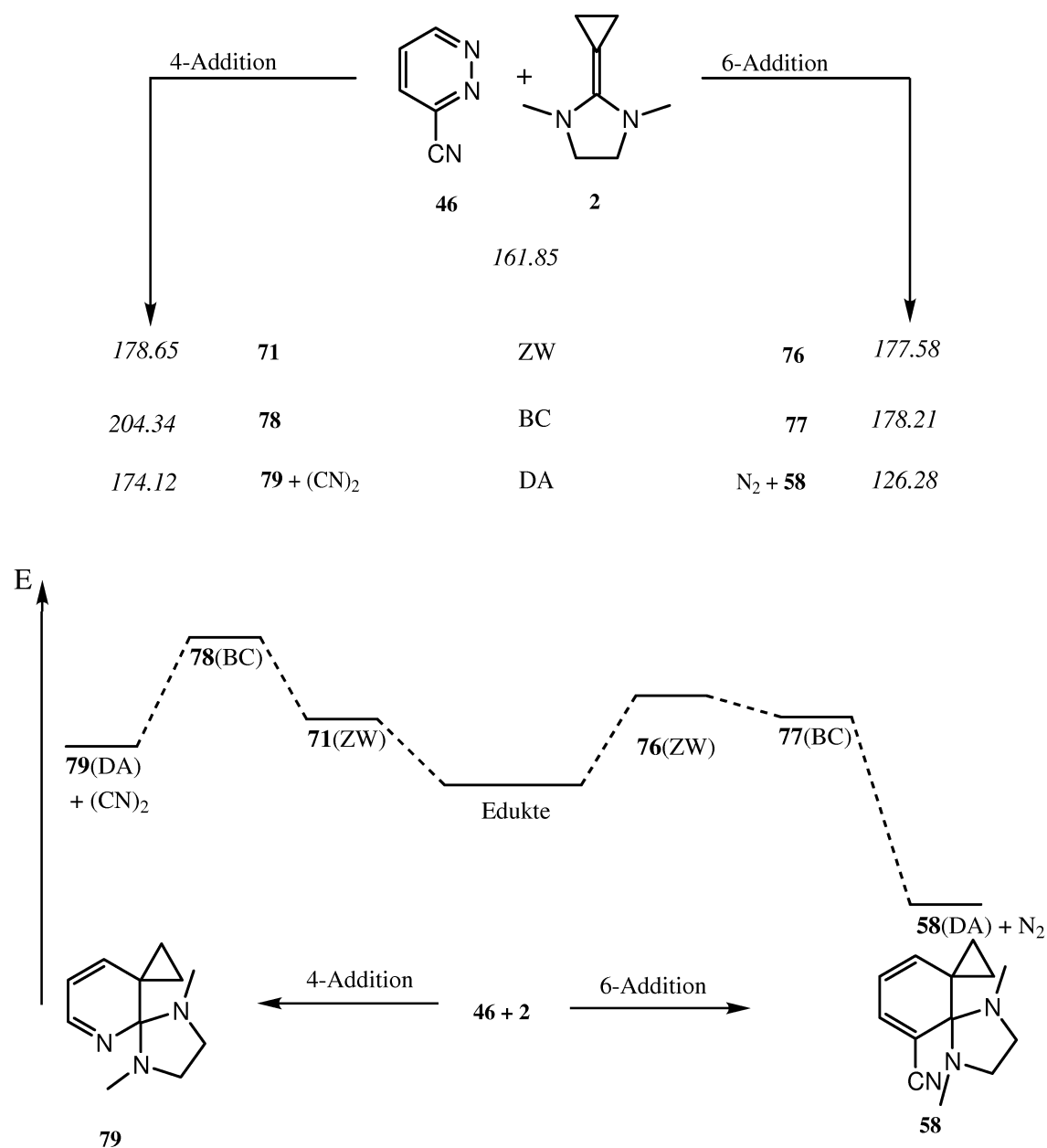


Abbildung 6.7: Energetische Gegenüberstellung der 4- und 6-Addition von Cyclopropylidenimidazolidin **2** an das Pyridazin **46** [kcal/mol]

Die Rechnungen beziehen sich auf die Gasphase. Der Einfluss des Lösungsmittels kann dabei nicht berücksichtigt werden. Die AM1-Rechnungen spiegeln deshalb die Realität nicht genau wider. Die Absolutwerte sind daher nicht aussagekräftig. Der energetische Überblick der mehrstufigen Diels-Alder-Reaktion erlaubt aber einen Vergleich der Einzelschritte.

Die Bildung der Zwitterionen ist in beiden Additionsrichtungen energetisch vergleichbar. Polare Lösungsmittelleffekte machen diesen Schritt wahrscheinlich exotherm, da dadurch die Zwitterionen stabilisiert werden. Bei der 4-Addition sind die Folgereaktionen energetisch so ungünstig, dass sie nicht stattfinden. Für die Gesamtreaktion ergäbe sich ein endothermer Verlauf. Daran dürften die Lösungsmittelleffekte auch nichts ändern, da ihre Wirkung auf die neutralen Edukte und Produkte ähnlich ist.

Bei der 6-Addition ist der Bicyclus **77** energetisch deutlich günstiger als der, der bei der 4-Addition entstehen würde. Der Gesamtverlauf ist exotherm. Die Folgereaktionen treten so rasch ein, dass ein Abfangen des Zwitterions **76** nicht möglich ist.

6.4 1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-4-[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (72)

Herstellung

Das Pyridazin **54** reagierte bei -80°C in deuteriertem Dichlormethan mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** nach 300 h mit 87%igem Umsatz zu einem Gemisch der Zwitterionen **72a** und **72b** im Verhältnis ca 1:8.

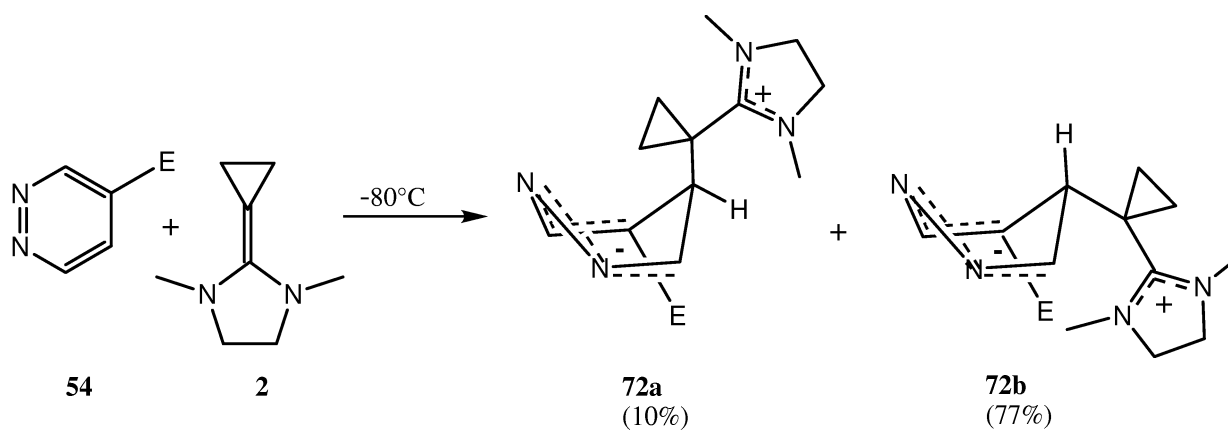
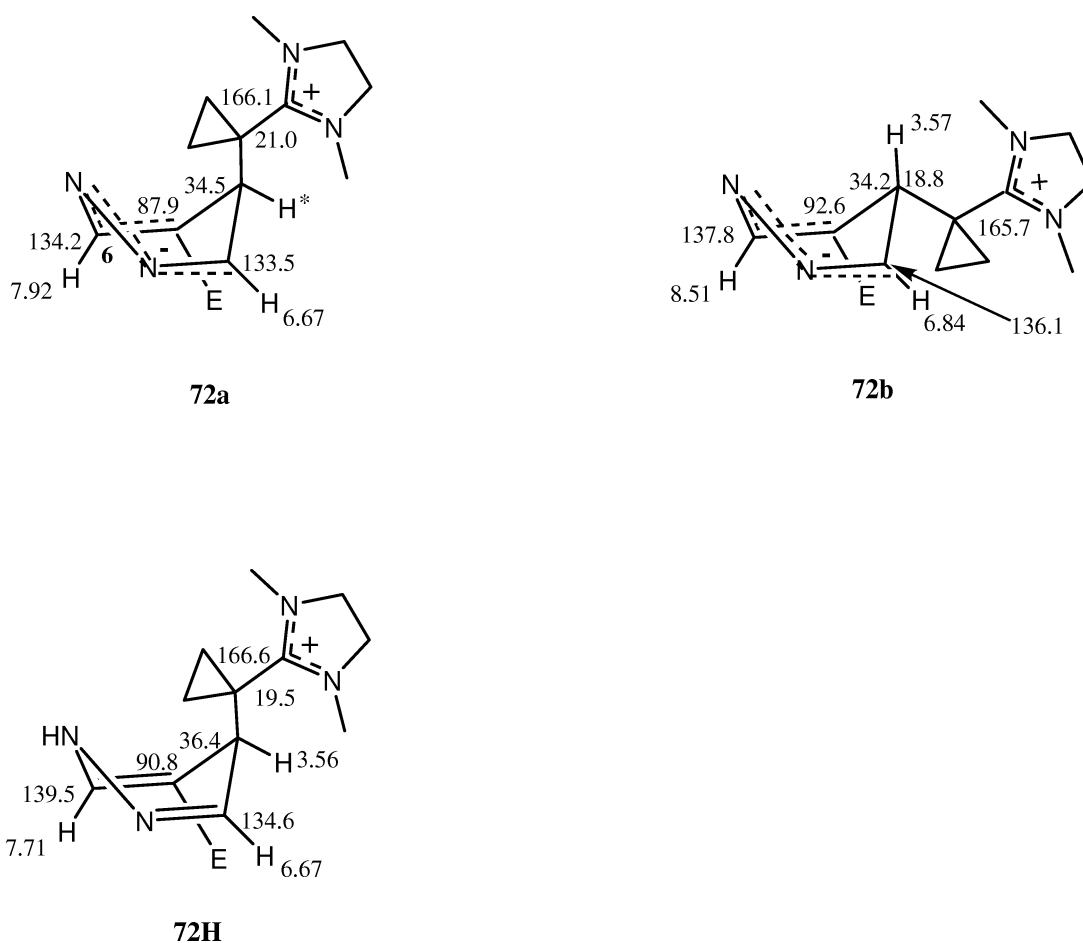


Abbildung 6.8: Reaktion von **54** mit **2**

Spektroskopische Charakterisierung

Die Zuordnung der NMR-Daten gelang durch Vergleich mit den Daten der protonierten Verbindung **72H**.

E: COOCH₃

*: Zuordnung nicht möglich

Abbildung 6.9: ¹H- und ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen der Zwitterionen **72a**, **72b** und der Vergleichsverbindung **72H**

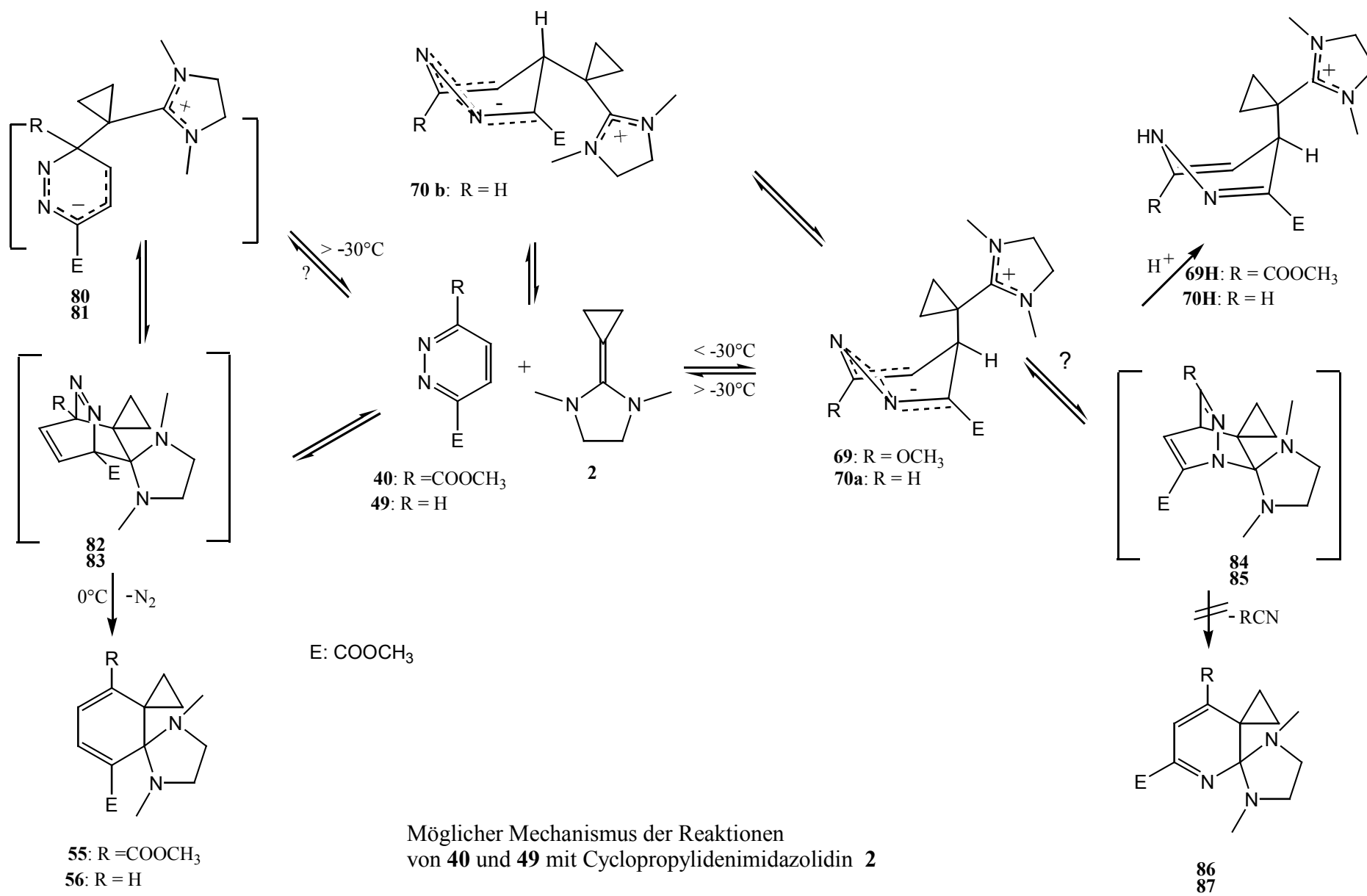
Entscheidend für die Zuordnung war, wie bei Verbindung **71**, die Verschiebung des 6-H-Atoms. Das 6-H-Atom von **72a** absorbiert lediglich um 0.21 ppm tiefer als das entsprechende Atom von **72H**. Die beiden Verbindungen liegen demnach in der gleichen Konformation vor. Die 6-H-Atome von **72b** und **72H** unterscheiden sich dagegen um 0.80 ppm. Daher liegt **72b** wahrscheinlich in einer anderen Konformation vor.

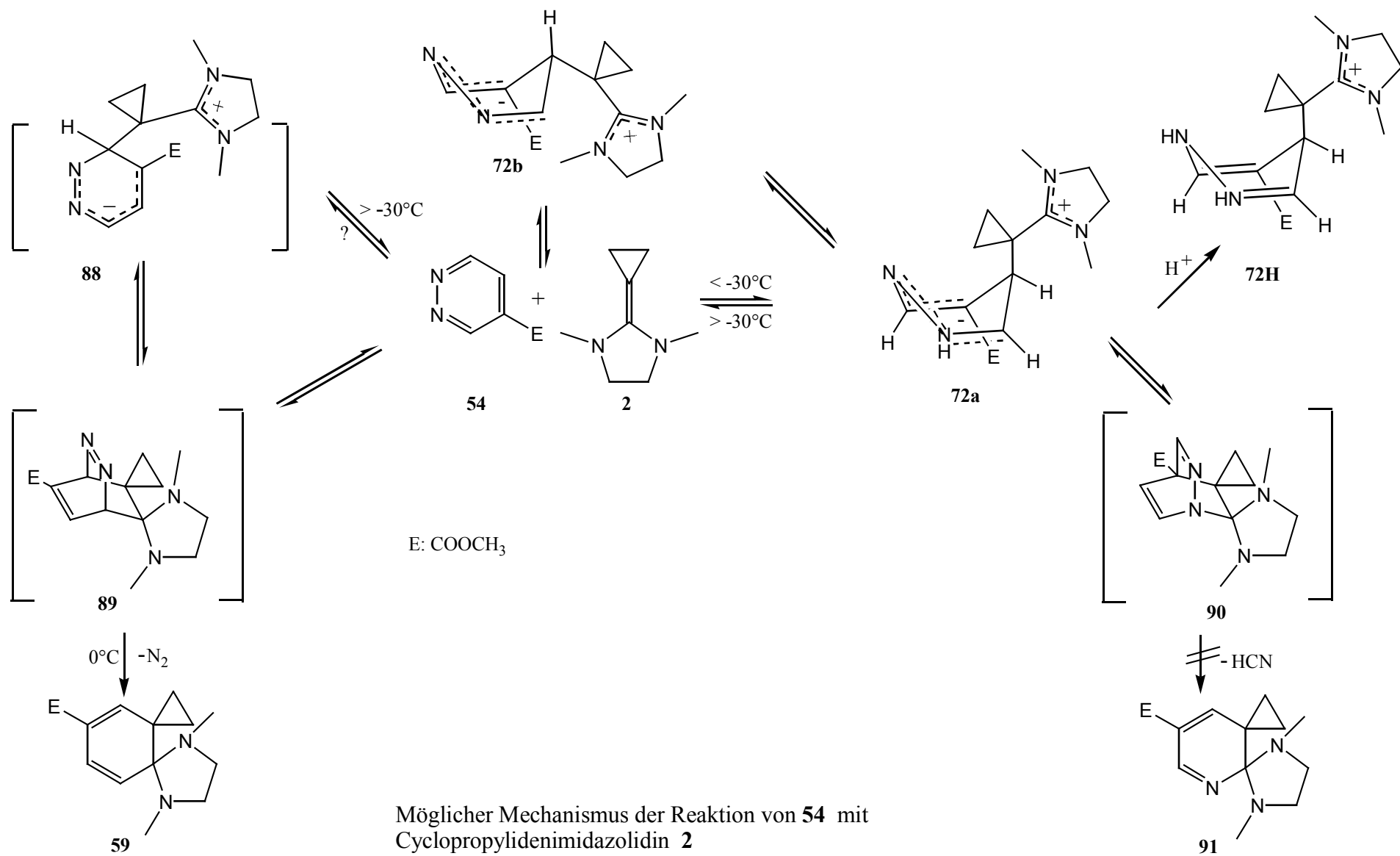
6.5 Diskussion der Tieftemperaturmessungen

Bei den Umsetzungen der Pyridazine **40**, **46**, **49** und **54** mit Cyclopropylenimidazolidin **2** bei tiefer Temperatur ($\leq -37^\circ\text{C}$) entstehen die zwitterionischen Verbindungen **69**, **70a**, **71a** und **72a**, die durch Protonierung abgefangen und in stabile Salze überführt werden können (siehe Kap. 5). Ihre Regiochemie entspricht nicht der einer möglichen Zwischenstufe, die zum Dispiroprodukt führt.

Diese Zwitterionen **69**, **70a**, **71a** und **72a** liegen sehr wahrscheinlich wie die protonierten Zwitterionen in Wannenkonformation mit dem großen Substituenten in axialer Stellung vor. Diese Konformation steht mit einer anderen Konformation, bei der der große Substituent in equatorialer Stellung ist, im Gleichgewicht und wandelt sich langsam zum Teil in diese um. Bei NMR-spektroskopischer Tieftemperaturmessung nach mindestens 300 h bei -80°C sind stets beide Isomere zu beobachten. In einem Fall konnte ein weiteres Rotationsisomeres **70c** nachgewiesen werden.

Nach den vorliegenden Ergebnissen wird für die Diels-Alder-Reaktionen von **40**, **49** und **54** mit **2** der gleiche Reaktionsverlauf vermutet wie bei der Reaktion von **46** mit **2**:





Es zeigt sich, dass die jeweils spektroskopisch nachweisbaren Zwitterionen **69**, **70** und **72** nicht zum Endprodukt reagieren, vermutlich weil die Folge-reaktion, die Nitril-Eliminierung, energetisch ungünstig ist. Die Regiochemie wird demnach im letzten Schritt bestimmt. Nur wenn dabei Stickstoffeliminierung möglich ist, führt der nucleophile Angriff von **2** an das Pyridazin zum Diels-Alder-Produkt. Dabei wird von den beiden möglichen Angriffspositionen diejenige bevorzugt, die nicht durch einen Substituenten sterisch gehindert ist, bzw. die, die durch den elektronischen Effekt des Substituenten in ortho-Position begünstigt ist.

6.6 4-[(2-Cyclopropyl-1,3-dimethyl-2-imidazolidinyl)methyl]-3-pyridazincarbonitril (**92**)

Herstellung

Eine klare braune Lösung des Pyridazins **47** in deuteriertem Dichlormethan reagierte bei -78°C sofort zu einer dunkelrotbraunen Suspension. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung bei -78°C nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur zeigte neben dem Pyridazin **47** und Spuren des Dispiroprodukts **60** mit 50% igem Umsatz das Additionsprodukt **92**.

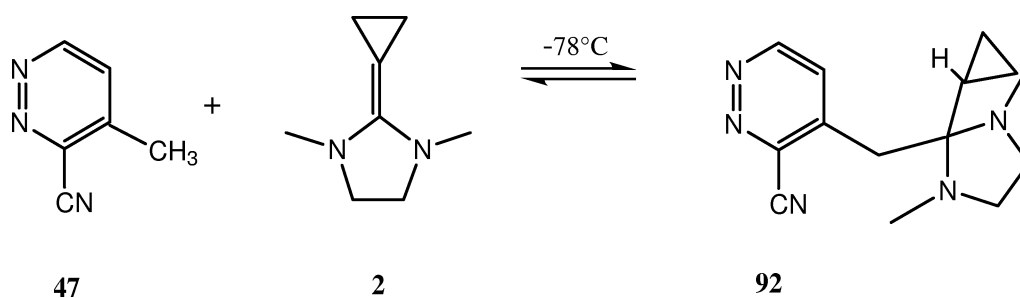


Abbildung 6.12: Reaktion von **47** mit Cyclopropylidenimidazolidin **2**

Eine analoge Reaktion mit 3.5 h Reaktionszeit zeigte bei der NMR-spektroskopischen Tieftemperaturmessung neben dem Pyridazin **47** und 17% Dispiroprodukt **60** (siehe S. 33, Kap. 3.5) mit 60%igem Umsatz das Additionsprodukt **92** (siehe Abb. 6.12). Nach weiteren 2.5 h Reaktionszeit, zeigte das

Spektrum wieder einen höheren Anteil an Pyridazin **47**, so dass jetzt nur ein Umsatz von 50% berechnet werden konnte. **92** zerfiel also wieder in die Edukte **47** und **2**. Das als Nebenprodukt auftretende Dispiroaddukt **60** entstand wahrscheinlich sofort beim Zuspritzen des ca 20°C warmen Cyclopropylidenimidazolidins **2**. Der Anteil an **60** bleibt bei tiefer Temperatur annähernd konstant.

In THF reagierte bei -78°C **47** mit **2** innerhalb 1.5 h nur zu 10% Additionsprodukt **92**. Nach 6 d bei -80°C erhöhte sich der Anteil an **92** auf 35%. Eine Aufwärmreihe, bei der das Probenröhrchen im NMR-Gerät langsam (ca 10°C pro 20 min) erwärmt wurde und alle 10°C ein ¹H-Spektrum aufgenommen wurde, sollte über die Gleichgewichtsreaktion Aufschluss geben:

Bis -60°C zeigte sich keine Veränderung in der Zusammensetzung der Reaktionsmischung. Zwischen -50°C und -35°C nahm der Anteil an Additionsprodukt **92** auf 40% zu. Ab -20°C nahm er dann ab. Bis 20°C nahm dafür das Pyridazin **47** jeweils um etwa den gleichen Betrag zu und der Anteil an Dispiroaddukt **60** blieb annähernd konstant. Bei 25°C reagierte **92** schließlich innerhalb 1 d vollständig zum Pyridazin **47** zurück, das sofort in einer Diels-Alder-Reaktion mit 62%igem Umsatz zum Dispiroaddukt **60** weiterreagierte.

Spektroskopische Charakterisierung

Das Fehlen des für die Zwitterionen charakteristischen Signals des quartären kationischen C bei ca 165 ppm im ¹³C-Spektrum schließt eine zwitterionische Struktur aus. Zwei miteinander koppelnde Signale bei tiefem Feld im ¹H-NMR-Spektrum zeigen an, dass der aromatische Pyridazingrundkörper bei der Reaktion erhalten blieb. Die Signale konnten durch Vergleich mit der bekannten Verbindung **93**^[44] zugeordnet werden.

Auffallend sind die ähnlichen Verschiebungen des Amino-C und der Cyclopropylsignale, die für diese Struktur charakteristisch sind. Die Verschiebung des Signals der ringverknüpfenden Methylengruppe in **92** um 10.3 ppm zu tieferem Feld gegenüber **93** ist auf den Einfluss des Nitrilsubstituenten zurück zu führen.

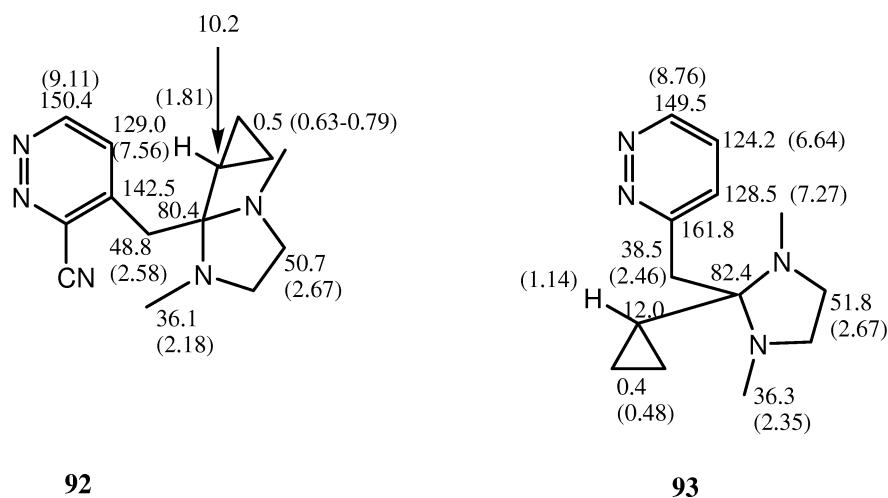
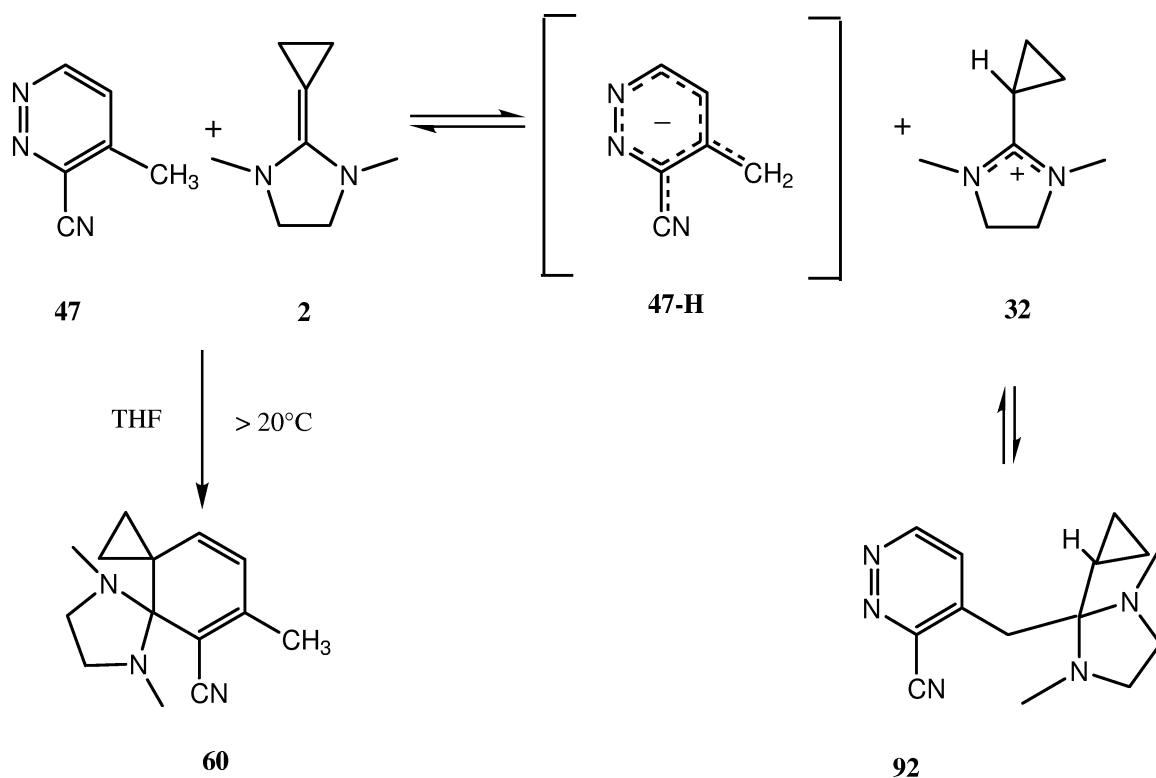


Abbildung 6.13: ^{13}C - (und ^1H)-NMR-chemische Verschiebungen von **92** und Vergleichsverbindung **93**

Diskussion der Reaktion von **47** mit **2**

Es gelang nicht, die Reaktion zum Zwitterion **73**, das durch Protonierung abgefangen, isoliert und nachgewiesen werden konnte (siehe Kap. 5.5), durch eine Tieftemperaturmessung zu beobachten. Der Grund dafür ist eine Konkurrenzreaktion, bei der das Cyclopropylidenimidazolidin **2** aufgrund seiner basischen Eigenschaft **47** an der aciden CH_3 -Gruppe deprotoniert und dann dort addiert.

W. Rubin^[44] konnte diese Additionsreaktion bei der Reaktion von 3-Methylpyridazin mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei Raumtemperatur zu 16% als Nebenreaktion beobachten. Bereits 1954 erwähnten R. H. Mizzoni und P. E. Spoerri^[60] die resonanzstabilisierte carbanionische Zwischenstufe von 4-Methylpyridazin bei aldolähnlichen Kondensationen mit Anisaldehyd und Chloral.

Abbildung 6.14: Reaktion von **47** mit Imidazolidin **2**

Die Reaktion des Pyridazins **47** mit Cyclopropylidenimidazolidin zum Additionsprodukt **92** ist eine Gleichgewichtsreaktion. Die Untersuchung dieser Reaktion in deuteriertem Dichlormethan und deuteriertem Tetrahydrofuran lieferte folgendes Ergebnis: In **Dichlormethan** war nach 6 h Reaktionszeit die Rückreaktion nachweisbar, da der Anteil an Pyridazin **47** wieder zunahm. **2** wurde dem Gleichgewicht entzogen, indem es mit Dichlormethan reagierte. Die Diels-Alder-Reaktion von **47** und **2** zum Dispiroaddukt **60** (siehe Abb. 3.11, S. 33) fand bei dieser Temperatur nicht statt.

Wurde die Reaktion in dem inerten **Tetrahydrofuran** durchgeführt, konnte dem Gleichgewicht das Cyclopropylidenimidazolidin **2** durch Reaktion mit dem Lösemittel nicht entzogen werden. Bei Erwärmen wurde die Rückreaktion bevorzugt und die Edukte **47** und **2** reagierten ab Raumtemperatur in einer inversen Diels-Alder-Reaktion zum Dispiroaddukt **60**.

Teil II

Experimenteller Teil

Kapitel 7

Allgemeines

Kernresonanzspektrometer

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Varian Mercury 200 (200 MHz), einem Bruker ARX 300 (300 MHz) und einem Varian VXR 400 S (400 MHz) Spektrometer angefertigt.

Die ^{13}C -MMR-Spektren wurden auf einem Bruker ARX 300 (75 MHz) bzw. auf einem Varian VXR 400 S (100 MHz) gemessen. Sie wurden ^1H entkoppelt aufgenommen. Auf diesen Geräten wurden zusätzlich DEPT- (100 MHz) bzw. APT- (75 MHz) Spektren gemessen.

2D-NMR-Messungen und Tieftemperatur-Messungen wurden auf dem Varian VXR 400 S Gerät angefertigt.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in parts per million (ppm) gegen TMS als internen Standard bzw. gegen ein Lösungsmittelsignal angegeben. Soweit nicht anders angegeben wurden die Messungen bei 25°C durchgeführt.

Die Signalmultiplizität wurde als s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, t = Triplett, m = Multiplett und m_c = zentriertes Multiplett abgekürzt.

Massenspektrometer

Finnigan MAT 90, Finnigan MAT 95Q

Infrarotspektrometer

Bruker IFS 45 (Fourier-Spektrometer)

Röntgengerät

Einkristalldiffraktometer Nonius CAD 4

Lösungsmittel

THF stand in einer Umlaufdestillationsapparatur zur Verfügung und wurde vor Gebrauch von NaH abdestilliert. Acetonitril, Toluol, Dioxan und Methanol wurden über CaCl_2 bzw. CaO (Methanol) mindestens 16 h vorge-trocknet, abdestilliert und über Molekularsieb 4 Å (Toluol, Dioxan) bzw 3 Å (Acetonitril, Methanol) gelagert. Deuteriertes Dichlormethan und Acetonitril wurden von der Firma Fluka bezogen und unter Schutzgas entnommen. Lösungsmittel zur Chromatographie wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Arbeitstechnik

Für die Diels-Alder-Reaktionen waren Inertbedingungen erforderlich. Das bedeutet, die Reaktionen wurden in ausgeheizten und geschlossenen Apparaturen unter Argon durchgeführt. Die Substanzen wurden unter Schutzgas eingebracht bzw. durch Septen zugespritzt.

Chromatographie

Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 von Merck (Korngröße 0.04-0.063 mm) durchgeführt.

Kommerziell erhältliche Verbindungen

Fa. Aldrich:

Citraconsäureanhydrid, Diazoessigsäureethylester, Hydrazindihydrochlorid, 4-Methylpyridazin, Pyridazin.

Fa. Fluka:

Aluminiumtrichlorid, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Palladium auf Aktivkohle, Phosphoroxchlorid, Trimethylsilylcyanid, Vinylacetat.

Fa. Acros:

Thionylchlorid (die benötigte Menge wurde jeweils vor der Reaktion frisch destilliert)

Die im Folgenden erwähnten Imidazolidin-Zersetzungsprodukte **32**, **33**, **34** und **35** wurden anhand bekannter NMR-chemischer Verschiebungen identifiziert.

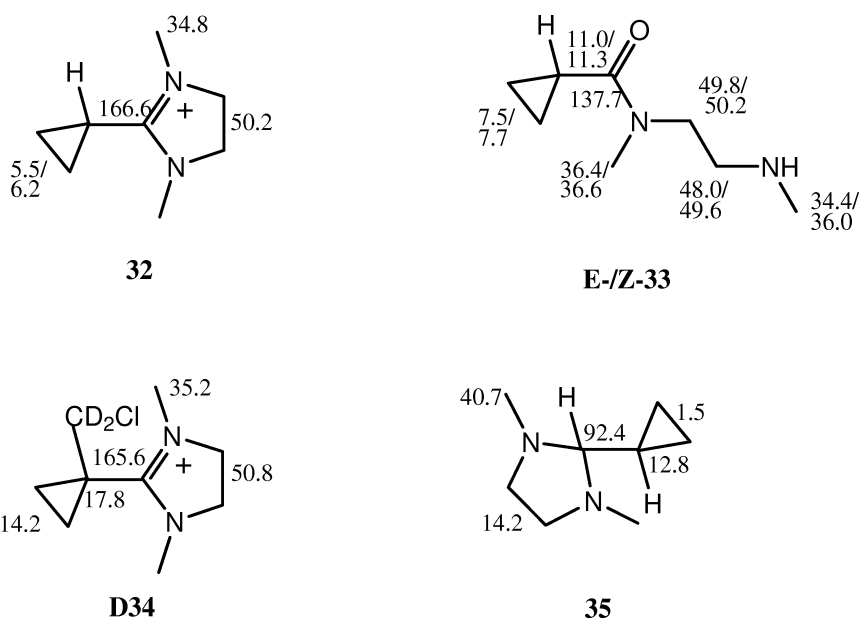


Abbildung 7.1: ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen von **32**^[51], **33**^[65], **D34**^[65] und **35**^[65]

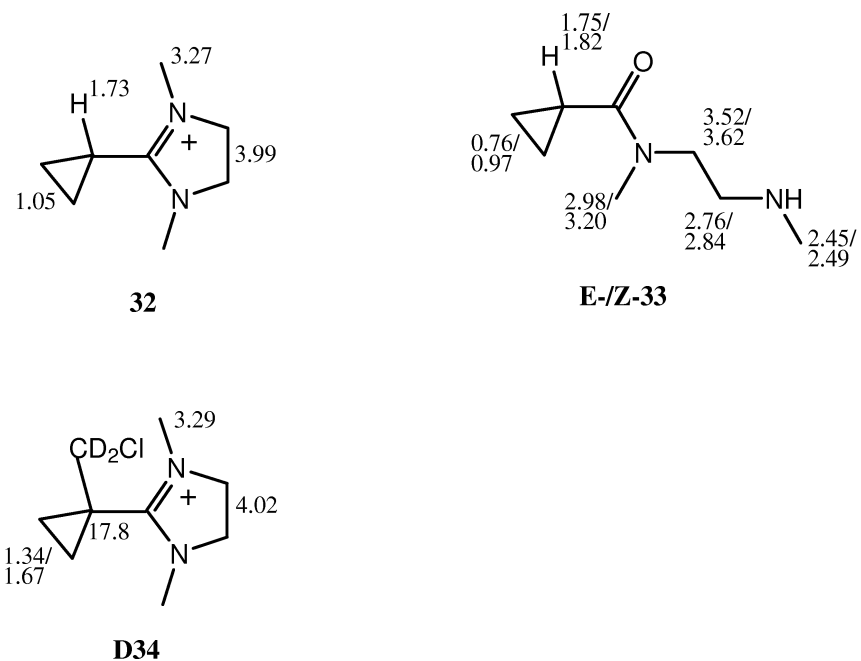


Abbildung 7.2: ^1H -NMR-chemische Verschiebungen von **32**^[51], **33**^[65], **D34**^[65]

Kapitel 8

Synthese der Edukte

8.1 2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimidazolidin (2)

Man gewann das Dienophil durch Deprotonierung mit Kaliumhydrid bei Raumtemperatur über Nacht. Destillation aus der Reaktionsmischung ergab das Produkt als farblose, rasch gelbfärbende Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 65°C/9 mbar. Ausbeute: 80% (Lit.^[32, 34, 51].: 78-87%)

8.2 3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester (40)

Nach einer Vorschrift von D. L. Boger ^[54] wurde in einer vierstufigen Synthese der 3,6-Tetrazindicarbonsäuredimethylester in einer Gesamtausbeute von 36% (Lit.^[54]: 34%) hergestellt. Durch Reaktion des Tetrazins mit Vinylacetat in Dioxan erhielt man, wie von J.Sauer^[3] beschrieben, 3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester (**40**) in 73% Ausbeute. (Lit.^[3]: 99%) mit Smp. 198-201°C (Lit.^[3]: 199-200.5°C).

8.3 3-Pyridazincarbonsäuremethylester (49)

Durch basische Nitrilhydrolyse^[58] des 3-Pyridazincarbonitrils wurde die 3-Pyridazincarbonsäure mit 74% Ausbeute (Lit.^[58]72%) hergestellt.

Schmelzpunkt: 196–199°C (Lit.^[58]: 199–201°C).

Die Säure wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von D. L. Boger et al.^[54] durch Reaktion mit Thionylchlorid und Methanol bei -60°C und anschließendes Erwärmen auf 50°C verestert. Man erhielt mit 94% Ausbeute (Lit.^[54]: 56-61%) den Ester **49** mit Schmelzpunkt 140°C (Lit.^[58]: 140°C)

8.4 3-Pyridazincarbonitril (46)

Aus 3.87 g (48.3 mmol) Pyridazin (**20**) wurden entsprechend einer Vorschrift von W. Dostal und G. Heinisch^[55] 11.5 g (94%; Lit.:84%^[55]) 2-(4-Toluolsulfonyl)-2,3-dihydro-3-pyridazincarbonitril (**43**) hergestellt. Abweichend von der Literatur wurde das Reaktionsgemisch 16 h statt 5 h bei Raumtemperatur in Dichlormethan gerührt. Davon setzte man 1.24g (4.73 mmol) in THF mit DBU um^[55]. Man erhielt 469 mg (94%; Lit.^[55]: 92%) Produkt (**46**) mit einem Schmelzpunkt von 38°C (Lit^[55]: 43-44°C)

8.5 4-Pyridazincarbonsäuremethylester (54)

Man erhielt in zwei Stufen aus Citraconsäureanhydrid und Hydrazindihydrochlorid nach einer Vorschrift von R. H. Mizzoni und P. E. Spoerri^[60] in 79 % Ausbeute (Lit.: 88 %) 4-Methyl-3,6-dichlorpyridazin (**51**) (Schmelzpunkt: 86.5–87°C, Lit.: 86.5–87°C). Diese Verbindung wurde wie in der Vorschrift von G. Heinisch^[61] zur entsprechenden Säure **52** oxidiert und die Chlorsubstituenten durch palladiumkatalysierte Hydrierung entfernt. Die Ausbeute über beide Schritte betrug 50% (Lit^[61]: 76%). Die Säuregruppe wurde analog zur Veresterung von 3-Pyridazincarbonsäure (**49**) mit einer Ausbeute von 70% in den Methylester **54** umgewandelt. Dieser hatte einen Schmelzpunkt von 61°C-63°C (Lit.: 63°C).

8.6 4-Methyl-3-pyridazincarbonitril (**47**) und 5-Methyl-3-pyridazincarbonitril (**48**)

Es wurde die Vorschrift von W. Dostal und G. Heinisch^[55] nachgearbeitet. Die Autoren erhielten laut Literatur bei der Reissert-Reaktion von 4-Methylpyridazin nur die Verbindung **47**. Trotz identischer Vorgehensweise wurde im Rahmen dieser Arbeit stets ein Isomerenmisch aus **47** und **48** im Rohprodukt etwa im Verhältnis 2:1 erhalten. Gesamtrohausbeute: 69% (Lit.^[55]: 45%) Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Essigsäureethylester als Laufmittel erhielt man 12% isomerenreines **47**, 5% isomerenreines **48** und einige Mischfraktionen unterschiedlicher Zusammensetzung, die nicht weiter aufgetrennt wurden.

DC: **48**: $R_f = 0.57$ (EE); UV-aktiv;

47: $R_f = 0.47$ (EE); UV-aktiv

		C	H	N
$C_6H_5N_3$ (119.12)	Ber.	60.49	4.23	34.91
	Gef.	60.02	3.97	35.27

MS(70eV, DIP-EI): m/z (%): 119 .0485 (100) [M^+ , ber.: 119.0486]; 65 (15); 64 (39); 63 (12); 38 (9).

Tabelle 1: ^1H -NMR-chemische Verschiebung δ_H (ppm) der Pyridazine **40**, **46**, **47**, **48**, **49** und **54** in CDCl_3

Verbindung	3-H	4-H	5-H	6-H	O-CH ₃	C-CH ₃
40	–	8.35 (s)	8.35	–	4.12	–
49	–	8.23	7.68	9.38	4.10	–
46	–	7.91	7.72	9.42	–	–
54	9.68	–	8.00	9.44	4.03	–
47	–	–	7.50	9.21	–	2.61
48	–	7.68	–	9.23	–	2.49

Tabelle 2: ^1H -NMR-Kopplungskonstanten J [Hz] der Pyridazine **40**, **46**, **47**, **48**, **49** und **54** in CDCl_3

Verbindung	J ₅₆	J ₄₅	J ₃₅	J ₄₆
40	–	–	–	–
49	5.1	8.6	–	1.6
46	5.2	8.5	–	1.8
54	5.2	–	2.2	–
47	5.4	–	–	–
48	–	–	–	2.1

Tabelle 3: ^{13}C -NMR-chemische Verschiebung δ_C (ppm) der Pyridazine **40**, **46**, **47**, **48**, **49** und **54** in CDCl_3

Verbindung	C-3	C-4	C-5	C-6	C=O	O-CH ₃	CN	C-CH ₃
40	152.7	128.3	128.3	152.7	164.0	53.6	–	–
49	151.6	127.6	127.0	153.1	164.6	53.4	–	–
46	140.0	130.6	126.6	152.4	–	–	115.4	–
54	152.1	127.8	125.5	149.7	164.2	53.2	–	–
47	141.3	142.1	127.3	151.6	–	–	114.5	18.4
48	139.3	130.6	138.4	153.9	–	–	115.5	18.3

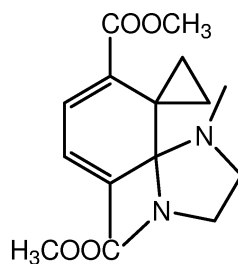
Kapitel 9

Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 48, 49 und 54 zu Dispiroaddukten

9.1 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9,12-dicarbonsäure- dimethylester (**55**)

a) Bei hoher Temperatur

Unter Inertbedingungen wurden 36 mg (0.182 mmol) Pyridazin **40** in einem NMR-Röhrchen in [D₆]Benzol vorgelegt. Zu dieser hellbraunen Suspension wurden 59 mg (0.427 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** bei Raumtemperatur zugespritzt. Es entstand dabei eine gelb-braune Lösung mit hellem und schwarzem Niederschlag. Das Röhrchen wurde abgeschmolzen und im Ofen bei 70°C erwärmt. Nach 20 min war noch keine Veränderung zu beobachten. Nach 16.5 h hatte sich der gesamte Niederschlag gelöst. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung der klaren dunkelbraunen Lösung bestätigt, dass das gesamte Pyridazin abreagiert hatte. Nach dem Einrotieren der Lösung erhielt man 45 mg (81%) Dispiroaddukt (**55**), verunreinigt mit 55% Imidazolidin-Zersetzungsprodukten (**33** und **35**).



55

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.18$ (m_c , 1- H_{anti} /2- H_{anti}), 1.27 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 2.26 (s, 2 N- CH_3), 2.92 (m_c , 6- H_{syn} /7- H_{syn}), 3.06 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 3.64/3.81 (2s, 2 O- CH_3), 6.68 (d, 11-H), 7.09 (d, $^3J_{10,11} = 6.9$ Hz, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.2$ (C-1/C-2), 25.3 (C-3), 35.5 (2 N- CH_3), 51.5 (2 O- CH_3), 52.6 (C-6/C-7), 82.0 (C-4), 126.9 (C-11), 130.9 (C-9), 132.7 (C-10), 139.4 (C-12), 165.7/167.2 (2 C=O).

MS(EI): m/z (%): 306.1575 (30) [M^+ , ber.: 306.1570]; 275 (23); 263 (22); 262 (60); 249 (56); 248 (61); 246 (14); 230 (19); 217 (15); 216 (100); 202 (15); 188 (16); 172 (20); 144 (14); 130 (13).

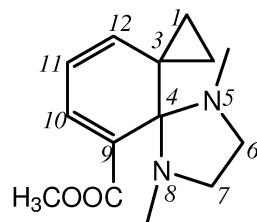
b) Bei tiefer Temperatur mit anschließendem Erwärmen

Unter Inertbedingungen wurden zu einer hellbraunen Suspension von 128 mg (0.652 mmol) **40** in 5.5 ml trockenem Toluol bei -80°C 123 mg (0.890 mmol) Cyclopropylidenimidazolidin **2** getropft. Dabei war zunächst keine Reaktion zu beobachten. Nach langsamem Auftauen der Kältemischung fiel ab -50°C ein dunkelgrüner Niederschlag aus. Weitere Veränderungen zeigten sich erst bei Heizen der Reaktionsmischung auf 76°C : Es war deutliche Gasentwicklung zu beobachten, das Reaktionsgemisch färbte sich rotbraun und

wenig dunkelbrauner Niederschlag war vorhanden. Nach 15 min Rühren bei 90°C entstand eine klare gelbe Lösung und wenig dunkelbrauner Niederschlag (Imidazolidin-Zersetzungsprodukte, ^1H) setzte sich an der Kolbenwand ab. Die klare Lösung wurde abgetrennt und nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 84 mg gelben Feststoff. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass eine Mischung aus ca. 63% Imidazolidin-Zersetzungsprodukten (**33** und **35**), sowie Pyridazin **40** und Dispiroprodukt **55** im Verhältniss ca 2:1 vorlagen.

9.2 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonsäure- methylester (**56**)

Unter Inertbedingungen wurden zu einer gelben Suspension von 120 mg (0.869 mmol) **49** in 3 ml trockenem Toluol bei Raumtemperatur 127 mg (0.919 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** zugespritzt. Nach ca 30 sec setzte Gasentwicklung ein und der gelbe Niederschlag löste sich auf. Es entstand ein brauner klebriger Feststoff in klarer gelber Lösung. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde von der Lösung eine Probe entnommen. Nachdem man davon das Lösemittel abrotiert hatte, erhielt man 43 mg gelben, öligen Feststoff, der zu 81% aus dem erwarteten Dispiroaddukt **56** und zu 19% aus dem Edukt **49** bestand. Den Rest der Reaktionsmischung ließ man weitere 21.5 h bei Raumtemperatur rühren. Dann dekantierte man die gesamte klare Lösung ab und zog das Lösemittel ab. Man erhielt 45 mg gelben, öligen Feststoff, der ebenso zu 81 % aus **56** und zu 19% aus **49** bestand. Damit erhielt man insgesamt 88 mg, die zu 81% aus dem gewünschten Umsetzungsprodukt bestehen. Das macht eine Absolutausbeute von 33%. Außerdem konnte nicht umgesetztes Edukt **49** zusammen mit nicht genauer identifizierten Abbauprodukten von **2** im braunen zähen Feststoff NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Zur Reinigung wurde die Mischung bei Raumtemperatur in 5 Tropfen destilliertem Dichlormethan gelöst und mit 3 Tropfen Pentan die Verunreinigungen ausgefällt. Die Lösung wurde abdekantiert und am Rotationsverdampfer einrotiert. Es blieben 11 mg (6%) analysenreines Produkt **56**.



56

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.61$ (m_c , 1- H_{anti} /2- H_{anti}), 1.23 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 2.34 (s, 2 N- CH_3), 2.93 (m_c , 6- H_{syn} /7- H_{syn}), 3.15 (m_c , 6- H_{anti} /7- H_{anti}), 3.74 (s, O- CH_3), 5.65 (dd, $^3J_{11,12} = 9.1$ Hz, $^4J_{10,12} = 1.7$ Hz, 12-H), 5.83 (dd, $^3J_{10,11} = 6.0$ Hz, 11-H), 7.22 (dd, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS)

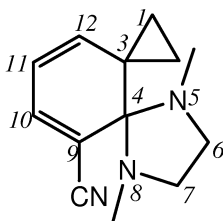
$\delta = 13.8$ (C-1/C-2), 26.0 (C-3), 35.6 (2 N- CH_3), 51.5 (O- CH_3), 52.6 (C-6 u. C-7), 81.1 (C-4), 118.1 (C-11), 126.3 (C-9), 136.5 (C-10), 144.9 (C-12), 168.7 (C=O).

MS(EI): m/z (%): 248. 1499 (48) [M^+ , ber.: 248.1473]; 233 (10) [M^+ - CH_3]; 217 (16) [M^+ - O- CH_3]; 190 (100); 158 (50); 146 (29); 144 (27); 130 (26).

		C	H	N
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.:	67.71	8.12	11.28
(248.2)	Gef.:	67.90	8.41	11.22

9.3 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (58)

Unter Inertbedingungen wurden zu einer braunen Lösung von 150 mg (1.43 mmol) **46** in 10 ml trockenem Dichlormethan bei -78°C 221 mg (1.60 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** zugespritzt. Es fiel sofort ein gelber Niederschlag aus. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wobei Gasentwicklung und das Verschwinden des Niederschlags zu beobachten war. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 302 mg braunes Öl, das bei Abkühlung auf 8°C innerhalb von 30 min auskristallisierte. Dieser Feststoff wurde in 5 ml heißem Pentan aufgenommen. Es entstand eine hellgelbe trübe Lösung und ein dunkelbraunes Öl. Die 107 mg dunkelbraunes Öl wurden nach der Abtrennung zu einem schmierigen Feststoff, der vor allem aus Imidazolidin-Zersetzungsprodukt bestand. Die hellgelbe trübe Lösung ergab nach dem Abziehen des Pentans 177 mg (66%) hellbraunes Öl, **58**.

**58**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.72$ (m_c , 1- H_{anti} /2- H_{anti}), 1.31 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 2.46 (s, 2 N- CH_3), 2.95 (m_c , 6- H_{syn} /7- H_{syn}), 3.14 (m_c , 6- H_{anti} /7- H_{anti}), 5.56 (dd, $^3J_{11,12} = 9.0$ Hz, $^4J_{10,12} = 1.5$ Hz, 12-H), 5.79 (dd, $^3J_{10,11} = 6.0$ Hz, 11-H), 6.79 (dd, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.3$ (C-1/C-2), 24.7 (C-3), 34.8 (2 N- CH_3), 51.9 (C-6/C-7), 79.7 (C-4), 109.1 (C-9), 117.5 (C-11), 121.7 (CN), 138.8 (C-10), 144.8 (C-12).

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3435$ (br), 2918 (m), 2820 (s), 2210 (s), 1631 (m), 1556 (s), 1472 (m), 1276 (s), 1213 (m).

UV (CHCl_3): $\lambda_{max} = 302$ nm; $\log \varepsilon = 0.77$

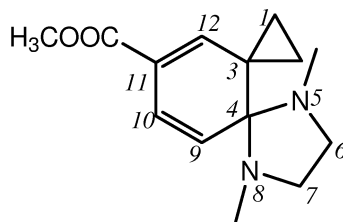
MS(EI):

$m/z(\%)$: 215.1419 (75) [M^+ , ber.:215.1415]; 214 (100) ; 200 (18) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 172 (10); 171 (25) ; 158 (12); 157 (37) [$\text{M}^+ - \text{NC}_3\text{H}_8$]; 155 (10); 142 (11).

		C	H	N
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3$	Ber.	72.52	7.96	19.52
(215.3)	Gef.	72.60	8.28	17.70

9.4 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]- dodeca-9,11-dien-11-carbonsäure- methylester (59)

Unter Inertbedingungen wurden zu einer gelb-braunen Suspension von 138 mg (0.919 mmol) **49** in 6 ml trockenem Toluol bei -80°C 152 mg (1.10 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** zugespritzt. Es entstand sofort ein orange-roter Niederschlag. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch langsam erwärmt. Ab 5°C setzte Gasentwicklung ein. Eine vollständige Entfärbung war erst nach ca. 10 min Erhitzen auf 80°C zu beobachten. Es setzten sich wenige mg dunkler Niederschlag ab, der aus Imidazolidin-Zersetzungsprodukten bestand, ($^1\text{H-NMR}$). Die darüberstehende klare gelbe Lösung wurde abpipettiert und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhielt 215 mg hellbraunes Öl. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, das es zu 90% aus dem Dispiroaddukt **59** und zu 10% aus nicht umgesetztem Pyridazin **49** bestand. Damit läßt sich für **11** eine Ausbeute von 85% bestimmen. Bei dem Versuch einer Destillation im Kugelrohr kommt es bei $p = 10^{-2}$ mbar ab 200°C zum Teil zur Umlagerung und größtenteils zur Zersetzung.



59

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.88$ (m_c , 1- H_{anti} /2- H_{anti}), 1.59 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 2.26 (s, 2 N- CH_3), 2.76 (m_c , 6- H_{syn} /7- H_{syn}), 3.03 (m_c , 6- H_{anti} /7- H_{anti}), 3.74 (s, O- CH_3), 5.44 (dd, $^3J_{9,10} = 10.1$ Hz, $^5J_{9,12} = 0.6$ Hz, 9-H), 6.39 (dd, $^4J_{10,12} = 2.0$ Hz, 12-H), 6.66 (dd, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

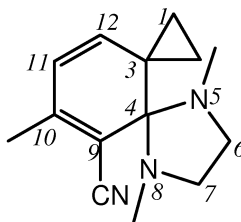
$\delta = 15.1$ (C-1/C-2), 23.6 (C-3), 35.7 (2 N- CH_3), 51.2 (C-6 u. C-7), 51.6 (O- CH_3), 79.0 (C-4), 121.5 (C-9), 122.9 (C-10), 123.1 (C-11); 149.2 (C-12), 166.2 (C=O).

MS(EI): m/z (%): 248.1511 (13) [M^+ , ber.: 248.1498]; 222 (48) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2$]; 191 (100); 160 (55); 158 (33); 58 (34)

9.5 5,8,10-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (60)

Unter Inertbedingungen wurden zu 25 mg (0.210 mmol) 4-Methyl-3-pyridazin-carbonitril (**47**) in 2.5 ml trockenem Toluol bei -78°C 37 mg (0.268 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** zugespritzt. Dabei fiel in der klaren braunen Lösung sofort ein dunkelbrauner Niederschlag aus. Bei

langsamer Erwärmung unter Rühren konnte ab -5°C Gasentwicklung beobachtet werden. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur war schwarzes zähes Öl in klarer gelber Lösung zu sehen. Die Lösung wurde abgetrennt und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhielt 45 mg (94 %) orange-braunes Öl, das fast vollständig aus Dispiroaddukt **60** bestand. In Spuren waren noch Umlagerungsprodukte von **60** und Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**33** und **35**) vorhanden. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des schwarzen Öls zeigte darin noch Spuren des Produkts **60** und vor allem Imidazolidin-Zersetzungsprodukte.

**60**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}8]\text{Toluol}$):

$\delta = 0.46$ (m_c , $1\text{-H}_{anti}/2\text{-H}_{anti}$), 1.15 (m_c , $1\text{-H}_{syn}/2\text{-H}_{syn}$), 2.46 (s, 2 N-CH₃), 2.73 (m_c , $6\text{-H}_{syn}/7\text{-H}_{syn}$), 3.11 (m_c , $6\text{-H}_{anti}/7\text{-H}_{anti}$), 2.90 (s, 10-CH₃), 5.10 (d, $^3J_{11,12} = 9.5$ Hz, 12-H), 5.40 (d, 11-H).

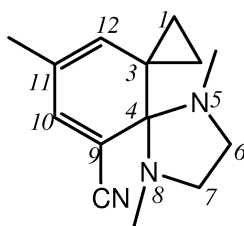
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}8]\text{Toluol}$):

$\delta = 14.2$ (C-1/C-2), 20.7 (10-CH₃), 24.4 (C-3), 34.7 (C-13 u. C-14), 52.6 (C-6 u. C-7), 80.4 (C-4), 106.4 (C-9), 120.6 (CN), 122.1 (C-11), 143.2 (C-12), 147.2 (C-10).

MS(EI): m/z (%): 229.1579 (53) [M^+ , ber.: 229.1579]; 228 (72); 214 (94); 185 (38); 171 (45) [$\text{M}^+ - \text{NC}_3\text{H}_8$; 170 (20); 156 (21)]

9.6 5,8,11-Trimethyl-5,8-diazadispiro- [2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonitril (**61**)

Unter Inertbedingungen wurden im NMR-Röhrchen 16 mg (0.134 mmol) weinrotes Pyridazin **48** in $[D_8]$ THF suspendiert. Unter Kühlung auf $-78^\circ C$ wurden 21 mg (0.152 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** zugespritzt. Beim Umschütteln entstand sofort ein dunkler Niederschlag. Das Röhrchen wurde dann unter gelegentlichem Umschütteln langsam erwärmt. Ab $-36^\circ C$ hatte sich fast der gesamte Niederschlag aufgelöst. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch NMR-spektroskopisch untersucht. Das Spektrum zeigte ca. 62% Produkt **61**, nicht näher identifizierte Umlagerungsprodukte davon (ca. 20%), sowie Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**33** und **35**). Signale des Pyridazins **48** waren nicht zu sehen. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 31 mg zähes, braunes Öl.

**61**

1H -NMR (400 MHz, $[D_8]$ Toluol):

$\delta = 0.45$ (m_c , 1- H_{anti} /2- H_{anti}), 1.31 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 1.35 (11- CH_3), 2.31 u. 2.45 (s, 2 N- CH_3), 2.70 (m_c , 6- H_{syn} /7- H_{syn}), 3.03 (m_c , 6- H_{anti} /7- H_{anti}), 4.77 (d, $^4J_{10,12} = 1.8$ Hz, 12-H), 6.23 (d, 10-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $[D_8]$ Toluol):

$\delta = 13.8$ (C-1/C-2), 24.1 (C-3), 34.7 (2 N- CH_3), 36.6 (11- CH_3), 52.1 (C-6/C-7), 79.7 (C-4), 110.4 (C-9), 121.3 (CN), 125.1 (C-11), 138.5 (C-12), 141.9 (C-10).

MS(EI): m/z (%): 229 (35) $[M^+]$; 186 (31); 185 (45); 171 (100) $[M-NC_3H_8]$; 156 (22).

9.7 Zusammenfassung der NMR-Daten

Tabelle 4: 1H -NMR-chemische Verschiebung δ_H (ppm) der Dispiroaddukte **55**, **56** und **58** bis **61** in $CDCl_3$

	55	56	58	59	60*	61*
1- H_{anti} /2- H_{anti}	1.18	0.61	0.72	0.88	0.46	0.45
1- H_{syn} /2- H_{syn}	1.27	1.23	1.31	1.59	1.15	1.31
6- H_{syn} /7- H_{syn}	2.92	2.93	2.95	2.76	2.73	2.70
6- H_{anti} /7- H_{anti}	3.06	3.15	3.14	3.03	3.11	3.03
9-H	–	–	–	5.44	–	–
10-H	7.09	7.22	6.79	6.66	–	6.23
11-H	6.68	5.83	5.79	–	5.40	–
12-H	–	5.65	5.56	6.39	5.10	4.77
N- CH_3	2.26	2.34	2.46	2.26	2.46	2.31 u. 2.45
O- CH_3	3.64/3.81	3.74	–	3.74	–	–
CH_3	–	–	–	–	1.90	1.35

*: in $[D_8]$ Toluol

Tabelle 5: ^1H -NMR-Kopplungskonstanten J [Hz] der Dispiroaddukte **55**, **56** und **58** bis **61** in CDCl_3

Verbindung	J_{1011}	J_{1112}	J_{910}	J_{1012}	J_{912}
55	6.9	–	–	–	–
56	6.0	9.1	1.7	–	–
58	6.0	9.0	1.5	–	–
59	–	–	2.0	10.1	0.6
60*	–	9.5	–	–	–
61*	–	–	1.8	–	–

*: in $[\text{D8}]\text{Toluol}$ Tabelle 6: ^{13}C -NMR-chemische Verschiebung δ_C (ppm) der Dispiroaddukte **55**, **56** und **58** bis **61** in CDCl_3

Verbindung	55	56	58	59	60*	61*
C-1 u. C-2	13.2	13.8	14.3	15.1	14.2	13.8
C-3	25.3	26.0	24.7	23.6	24.4	24.1
C-6 u. C-7	52.6	52.6	51.9	51.2	52.6	52.1
C-4	82.0	81.1	79.7	79.0	80.4	79.7
C-9	130.9	126.3	109.1	121.5	106.4	110.4
C-10	132.7	136.5	138.8	122.9	147.2	141.9
C-11	126.9	118.1	117.5	123.1	122.1	125.1
C-12	139.4	144.9	144.8	149.2	143.2	138.5
N- CH_3	35.5	35.6	34.8	35.7	34.7	34.7
CH_3	–	–	–	–	20.7	20.2

*: in $[\text{D8}]\text{Toluol}$

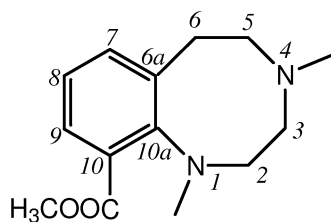
Kapitel 10

Umlagerungen der Dispiroaddukte

10.1 Umlagerung von **56** zu 1,4-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[e][1,4]diazocin-10-carbonsäuremethylester (**65**)

177 mg gelber Feststoff, der zu 41% aus 3-Pyridazincarbonsäuremethylester (**49**) und zu 59% aus 5,8-Dimethyl-5,8-diazadispiro[2.0.4.4]dodeca-9,11-dien-9-carbonsäuremethylester (**56**) besteht, wurde wenige Minuten in refluxierendem Dichlormethan gelöst. Das Pyridazin **49** konnte größtenteils durch Zugabe von Pentan wieder ausgefällt werden.

56 hat sich dabei zum Teil (ca. 16%) zum Diazocin (**65**) umgelagert. Durch Erhitzen für ca. 30 min erfolgt schließlich die vollständige Umlagerung zu **65**.



65

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.25$ (s, 4- CH_3), 2.43-2.50 (m, 5-H/ 6-H), 2.85 (s, 1- CH_3), 2.97 (m, 3-H), 3.50 (m, 2-H), 3.88 (s, O- CH_3), 6.64 (dd, $^3J_{8,9} = 8.0$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.0$ Hz, 8-H), 7.13 (dd, $^3J_{7,9} = 1.4$, 7-H), 7.47 (dd, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 29.7$ (C-6), 39.8 (1- CH_3), 43.0 (4- CH_3), 51.7 (C-14), 56.0 (C-5), 57.3 (C-2 u. C-3), 112.3 (C-10), 117.2 (C-8), 127.2 (C-7), 129.4 (C-9), 132.8 (C-6a), 153.2 (C-10a).

IR (KBr, cm^{-1}):

$\nu = 3338$ w, 2954 s u. 2924 s u. 2854 s (C- $\text{H}_{aliph.}$), 1723 s (C=O), 1602 m u. 1548 w u. 1456 s (Aromat), 1377 m, 1342 m, 1266 s, 1205 s, 1114 s, 811 w, 754 s (1,2,3-trisubst. Aromat), 666 w, 617 w

MS(EI):

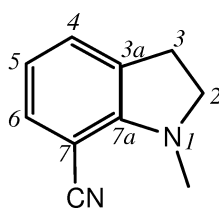
m/z (%): 248.1516 (27) [M^+ , ber.: 248.1507], 233 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 217 (8) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$]; 204 (40) [?-CO $_2$]; 191 (35) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{N}$], 190 (52) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_8\text{N}$], 176 (10), 174 (11), 158 (36), 146 (18), 131 (19), 117 (10).

10.2 Umlagerung von **58** zu 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-indol-7-carbonitril (**67**)

60 mg (0.571 mmol) 3-Pyridazincarbonitril (**46**) wurden unter Inertbedingungen in einer Mischung aus 1 ml deuteriertem Dichlormethan und 0.1 ml deuteriertem Acetonitril gelöst und auf -20°C gekühlt. In diese klare hellbraune Lösung wurden 103 mg (0.742 mmol) Cyclopropylidenimidazolidin **2** gespritzt. Dabei färbte sich die Lösung dunkel orange-braun. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei -80°C eingefroren und dann bei -20°C NMR-spektroskopisch untersucht. Das Spektrum zeigt Dispiroaddukt **58** und Pyridazin **46** (im Verhältnis ca 4:1), sowie ca. 25% Abbauprodukte des Imidazolidins (**32-35**). Dann wurde vom Reaktionsgemisch das Lösemittel entfernt und man erhielt 254 mg rotbraune Flüssigkeit. Bei einer säulenchromatogra-

phischen Auftrennung in Dichlormethan erhielt man zwei Fraktionen:

- $R_f = 0.05$, $m = 103$ mg, braunes Öl, Pyridazin **46** und Zersetzungsprodukte (**32-35**)
- $R_f = 0.4$, $m = 79$ mg, leicht gelbes Öl, das bei Raumtemperatur nach einigen Minuten auskristallisiert, Umlagerungsprodukt **67**, in kleinen Spuren verunreinigt mit Pyridazin **46**, Ausbeute = 0.499 mmol (87%)



67

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.95$ (td, $^3J_{2,3} = 8.5$ Hz, $^4J_{3,4} = 0.6$ Hz, 3-H), 3.19 (s, N- CH_3), 3.50 (t, 2-H), 6.55 (dd, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, 5-H), 7.09–7.19 (m, 4-H u. 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 27.4$ (C-3), 35.7 (1- CH_3), 55.9 (C-2), 117.0 (C-5), 119.1 (C-7), 126.3 (CN), 127.9 (C-4), 128.4 (C-3a), 131.7 (C-6), 154.0 (C-7a).

MS(EI):

m/z (%): 159 (7) [$\text{M} + \text{H}^+$]; 158.0844 (65) [M^+ , 158.0842]; 157 (100); 142 (31) [157 - CH_3]; 130 (9) [$\text{M}^+ - \text{H}$]; 128 (3); 116 (7); 115 (5); 114 (3); 103 (3); 89 (5).

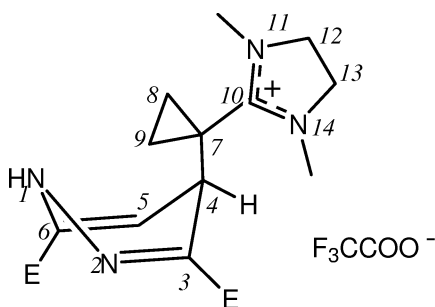
Kapitel 11

Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit **2** bei tiefer Temperatur mit Protonierung der Zwischenstufe

11.1 1,3-Dimethyl-2[1-(3,6-bis(methoxy- carbonyl)-1,4-dihydro-4-pyridazinyl) cyclopropyl]imidazoliumtrifluoracetat (**69H**)

Unter Inertbedingungen wurden 93 mg (0.474 mmol) des Diesters **40** in 4 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der klaren gelben Lösung wurden bei -78°C 85 mg (0.615 mmol) Dienophil **2** über ein Septum zugespritzt. Es entstand sofort ein knallgelber Niederschlag, der sich langsam dunkelgrün färbte und löste. Nach 15 min Rühren bei -78°C wurden 125 mg (1.096 mmol) Trifluoressigsäure zugespritzt. Es fiel sofort ein beiger Niederschlag aus und der grüne Niederschlag verschwand. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei ging der Niederschlag größtenteils in Lösung. Von der entstandenen, beige-grünen, trüben Reaktionsmischung wurde das Lösemittel abgezogen. Zurück blieben 312 mg feuchter gelber Feststoff. Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte ca. 31% protoniertes Zwitterion **69H**, ca. 46% Diester **40** und ca. 23% Abbauprodukte des Imidazolins (**32-34**). Eine vollständige Reinigung des Produkts war

nicht möglich, da es auf der Chromatographiesäule haften blieb, sich beim Destillieren zersetzte und bei Umkristallisation in das Pyridazin zurückgespalten wurde.

**69H**E: COOCH₃

¹H-NMR(400 MHz, CD₂Cl₂):

δ = 0.82-0.94 (m, 8-H_{anti}/9-H_{anti}), 1.20-1.28 (m, 8-H_{syn}/9-H_{syn}), 3.19 (2s, 2 N-CH₃), 3.82-3.89 (m, 12-H/13-H), 3.84 (2s, 2 O-CH₃), 4.06 (d, ³J_(4,5) = 6.6 Hz, 4-H), 5.79 (d, 5-H), 9.26 (br s, NH).

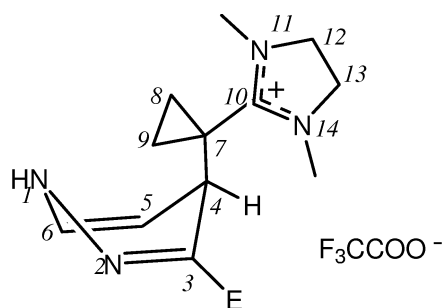
¹³C-NMR(100 MHz, CD₂Cl₂):

δ = 8.8/9.4 (C-8/C-9), 18.9 (C-7), 32.8 (C-4), 34.3/34.6 (2 N-CH₃), 49.8/49.9 (C-12/C-13), 52.9 (2 O-CH₃) 102.3 (C-5), 128.4 (C-3), 132.6 (C-6), 160.8 (C=O), 163.7 (C=O), 166.0 (C-10)

MS(EI): m/z (%): 336 (15) [M+H⁺]; 335.1732(100)[M⁺, ber. : 335.1719]

11.2 1,3-Dimethyl-2[1-(3-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]-imidazoliumtrifluoracetat (70H)

Unter Inertbedingungen wurden 90 mg (0.600 mmol) des Esters **49** in 4 ml getrocknetem Dichlormethan gelöst. Zu dieser klaren hellbraunen Lösung wurden bei -78°C 93 mg (0.673 mmol) Dienophil **2** zugespritzt. Über die hellbraune Lösung schichtete sich eine gelbe Lösung. Nach 15 min Rühren bei -78°C wurden 144 mg (1.263 mmol) Trifluoressigsäure über ein Septum zugespritzt. Das gelb-braune Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Zurück blieben 214 mg klares hellbraunes Öl. Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte ca. 66% protoniertes Zwitterion **70H**, ca. 18% Ester **49** und ca. 16% Abbauprodukte des Imidazolins (**32-34**). Eine vollständige Reinigung des Produkts war nicht möglich, da es auf der Chromatographiesäule haften blieb, sich beim Destillieren zersetzte und bei Umkristallisation in das Pyridazin zurückgespalten wurde.



E: COOCH_3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2):

$\delta = 0.84\text{-}0.97$ (m, 8- H_{anti} / 9- H_{anti}), 1.14-1.29 (m, 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 3.06/3.18 (2s, 2 N- CH_3), 3.74- 3.89 (m, 12-H/13-H), 3.84 (s, O- CH_3), 3.88 (d, $^3\text{J}_{(4,5)} = 6.7$ Hz, 4-H), 4.74 (ddd, $^3\text{J}_{(5,6)} = 7.1$ Hz, $^4\text{J}_{(5,NH)} = 1.8$ Hz, 5-H), 6.78 (dd, $^3\text{J}_{(6,NH)} = 3.3$, 6-H), 10.10 (br s, NH).

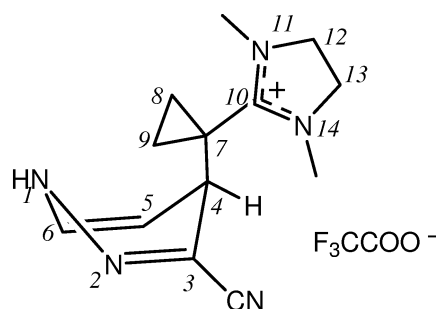
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2):

$\delta = 8.3/8.9$ (C-8/C-9), 19.0 (C-7), 33.4 (C-4), 34.2/34.7 (2 N- CH_3), 49.7/49.8 (C-12/C-13), 51.8 (O- CH_3), 93.2 (C-5), 127.0 (C-3), 130.8 (C-6), 166.1 (C-10), 167.0 (C=O).

MS (Cs^+ mit 20kV): m/z (%): 277.1679 (21) [M^+ , *ber.* : 277.1664], 149 (23), 139 (37), 123 (56), 121 (44), 109 (100), 105 (53).

11.3 1,3-Dimethyl-2[1-(3-carbonitril-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]-imidazoliumtrifluoracetat (71H)

Unter Inertbedingungen wurden 182 mg (1.73 mmol) des Nitrils **46** in 7 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Diese klare, hellbraune Lösung wurde auf -78°C gekühlt. Beim Zuspritzen von 263 mg (1.90 mmol) Cyclopropylenimidazolidin **2** fiel sofort ein feiner gelber Niederschlag aus. Nach 5 min Rühren bei tiefer Temperatur spritzte man 274 mg (2.40 mmol) Trifluoressigsäure zu. Es fiel ein grober, heller Niederschlag aus. Die gelbe Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei löste sich der Niederschlag rasch auf. Nachdem die Lösung im Vakuum vom Lösemittel befreit worden war, blieb ein feuchter Feststoff aus fast farblosen und hellbraunen Kristallen zurück. Der Feststoff wurde aus Dichlormethan umkristallisiert. Man erhielt 195 mg (0.795 mmol; Ausbeute: 46%) des protonierten Zwitterions **71H** als analytisch reines, fast farbloses Salz mit Trifluoracetat als Gegenion.

**71H**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, [D6]DMSO):

$\delta = 0.93\text{-}1.02$ (m, 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.04-1.17 (m, 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 3.06/3.13 (2 s, 2N- CH_3), 3.53 (d, $^3\text{J}_{4,5} = 5.9$ Hz, 4-H), 3.76 (m, 12/13-H), 4.89 (ddd, $^3\text{J}_{5,6} = 7.3$ Hz, $^3\text{J}_{5,NH} = 2.2$ Hz, 5-H), 6.73 (dd, $^3\text{J}_{6,NH} = 3.1$ Hz, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,[D6]DMSO):

$\delta = 8.0/8.6$ (C-1 u. C-2), 19.5 (C-7), 34.1/34.4 (2 N- CH_3), 34.2 (C-4), 49.5/49.7 (C-12 u. C-13), 94.2 (C-5), 111.8 (C-3), 118.1 (CN), 129.5 (C-6), 164.6 (C-10).

MS (FAB, Cs^+ mit 20 kV): m/z (%): 245(18)[$\text{M}+\text{H}^+$]; 244 (100) [M^+].

		C	H	N
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}_3$	Ber.:	50.42	5.08	19.60
(357.32)	Gef.:	50.42	4.89	19.49

Kristallstrukturdaten :

siehe Anhang

Umsetzung von 46 mit 2 bei tiefer Temperatur mit Isolierung der Zwischenstufe und Protonierung mit Trifluoressigsäure

Unter Inertbedingungen wurden 136 mg 3-Pyridazincarbonitril (**46**) (1.30 mmol) in 20 ml trockenem Toluol gelöst. Zu dieser hellbraunen Lösung wurden bei -70°C 220 mg (1.60 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylenimidazolidin **2** gespritzt. An der Eintropfstelle entstand spontan ein gelber Niederschlag, der über eine Fritte unter Trockeneis/Ethanol-Kühlung vom Lösemittel getrennt wurde. Dann spülte man den noch feuchten Niederschlag mit 1.7 ml trockenem Dichlormethan in einen vorgekühlten Kolben. Dort kristallisierte der gelbe Niederschlag sofort wieder aus, so dass für eine NMR-spektroskopische Charakterisierung zu wenig Substanz im Dichlormethan gelöst war. Um das vorliegende Zwitterion abzufangen, wurden 70 mg (0.616 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei verschwanden die Kristalle langsam bis schließlich bei Raumtemperatur eine hellgelbe Lösung vorlag. Nach dem Abziehen des Lösemittels lagen 0.009 g braunes Öl vor. Diese wurden in Deutero-Chloroform gelöst. Es entstand eine klare gelbe Lösung, auf der sich ein dunkelbrauner öliges Tropfen abschied. Nachdem dieser abgetrennt worden war, erhielt man sauberes protoniertes Zwitterion **71H**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.88\text{-}0.95$ (m, 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.00-1.24 (m, 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 3.18/3.27 (2 s, 2 N- CH_3), 3.25 (*, 4-H), 3.83-3.88 (m, 12/13-H), 4.79 (ddd, $^3\text{J}_{5,6} = 7.3$ Hz, $^3\text{J}_{4,5} = 6.0$ Hz, $^3\text{J}_{5,NH} = 2.0$ Hz, 5-H), 6.75 (dd, $^3\text{J}_{6,NH} = 3.1$ Hz, 6-H).

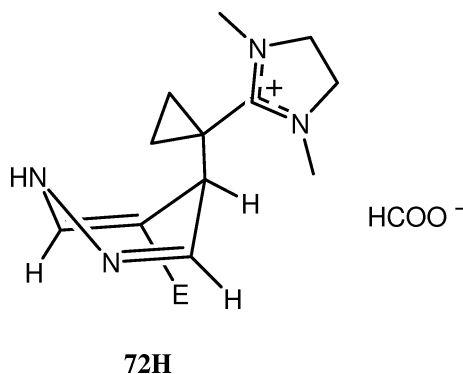
*: Kopplung nicht zu erkennen, da Signal überlagert

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 9.1/9.7$ (C-8/ C-9), 19.8 (C-7), 34.7/35.2 (2 N- CH_3), 39.0 (C-4), 49.9/50.0 (C-12/C-13), 92.8 (C-5), 112.3 (C-3), 117.6 (CN), 130.5 (C-6), 165.8 (C-10).

11.4 1,3-Dimethyl-2[1-(5-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyl)cyclopropyl]imidazoliumformiat (**72H**)

Unter Inertbedingungen wurden 84 mg (0.560 mmol) des Esters **54** in 1.5 ml getrocknetem Dichlormethan gelöst. Zu der klaren dunkelbraunen Lösung wurden bei -78°C 102 mg (0.738 mmol) Dienophil **2** über ein Septum zugespritzt. Die Lösung färbte sich sofort rot. Nach 1.5 h Rühren bei -78°C wurden 52 mg (1.130 mmol) Ameisensäure zugespritzt. Die Lösung wurde sofort dunkelgrün. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur kommen und befreite es im Vakuum vom Lösemittel. Es blieben 150 mg (0.464 mmol; Rohausbeute: 83%) grün-braunes Öl. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass das gesamte Pyridazin **54** abreagiert hatte. Neben dem erwarteten protonierten Zwitterion **72H** sind noch ca. 15% Imidazolin-Zersetzungsprodukte (**32-34**) zu sehen. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie, Destillation oder Umkristallisation war nicht möglich.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.87\text{-}0.98$ (m, 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.13-1.36 (m, 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 3.12/3.13 (2 s, 2 N- CH_3), 3.56 (dd, $^3\text{J}_{3,4} = 4.5$ Hz, $^5\text{J}_{5,NH} = 1.4$ Hz, 4-H), 3.69 (s, O- CH_3), 3.74-3.86 (m, 12-H/13-H), 6.76 (d, 3-H), 7.71 (s, 6-H), 11.99 (breit-tes s, NH).

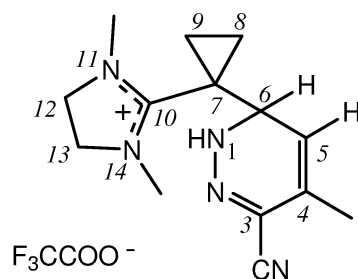
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 9.8/10.0$ (C-8/C-9), 19.5 (C-7), 34.9/35.3 (2 N- CH_3), 36.4 (C-4), 50.1 (C-12 u. C-13), 51.7 (O- CH_3), 90.8 (C-5), 134.6 (C-3), 139.5 (C-6), 166.6 (C-10), 168.1 (C=O).

MS (FAB, Cs^+ mit 20 kV): m/z (%): 277.1680 (52) [M^+ , ber.: 277.1664], 139 (100) [$\text{C}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{H}_7^+$], 95 (14), 81 (24)

11.5 1,3-Dimethyl-2[1-(3-carbonitril-1,6-dihydro-4-methyl-6-pyridazinyl)-cyclopropyl]imidazolium-trifluoracetat (73H)

59 mg (0.495 mmol) des Nitrils **47** wurden in 3 ml getrocknetem Dichlormethan gelöst. Zu der klaren orangen Lösung wurden bei -78°C 89 mg (0.644 mmol) Dienophil **2** über ein Septum zugespritzt. Die Lösung färbte sich sofort dunkelbraun. Nach 15 min Rühren bei -78°C wurden 137 mg (0.991 mmol) Trifluoressigsäure zugespritzt. Die Reaktionsmischung entfärbte sich. Es fiel ein heller Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, wobei sich der Niederschlag auflöste. Von der orange fluoreszierenden Lösung wurde das Lösemittel abgezogen. Es blieben 300 mg oranger Feststoff, der sich nach 2 d dunkelbraun verfärbt hatte. Das NMR-Spektrum zeigte Pyridazin **47** und protoniertes Zwitterion **73H** etwa im Verhältnis 1:1, sowie ca. 50% Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32-34**). Eine Reinigung durch Säulenchromatographie, Destillation oder Umkristallisation war nicht möglich.

**73H**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.78\text{-}0.93$ (m, 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.14-1.22 (m, 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 1.98 (4- CH_3), 3.13/3.36 (2s, 2 N- CH_3), 3.86-3.92 (2 m, 12- H /13- H), 4.67 (ddd, $^3\text{J}_{6,4} = 6.4$ Hz, $^3\text{J}_{6,NH} = 1.5$ Hz, 6- H), 5.20 (ddd, $^5\text{J}_{4,NH} = 0.6$ Hz, 5- H), 9.60 (breites s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.3/9.7$ (C-8/C-9), 17.8 (4- CH_3), 20.3 (C-7), 34.2/34.9 (2 N- CH_3), 49.9/50.4 (C-12/C-13), 52.5 (C-6), 109.1 (C-5), 116.1 (CN), 118.9 (C-3), 129.7 (C-4), 165.9 (C-10).

MS(EI): m/z (%): 230.1652 (7) [M^+ , ber.: 230.1646], 169 (34), 167 (18), 162 (13), 139 (42), 137 (31), 123 (11), 122 (8)

11.6 Zusammenfassung der NMR-Daten

Tabelle 6: ^1H -NMR-chemische Verschiebung δ_H (ppm) der protonierten Zwitterionen **69H** bis **72H** mit Trifluoracetat als Gegenion in CDCl_3

	69H*	70H*	71H	72H**
3-H	–	–	–	6.76
4-H	4.06	3.88	3.25	3.56
5-H	5.79	4.74	4.79	–
6-H	–	6.78	6.75	7.71
8- H_{anti} /9- H_{anti}	0.83-0.94	0.84-0.97	0.88-0.95	0.87-0.98
8- H_{syn} /9- H_{syn}	1.20-1.28	1.14-1.29	1.00-1.24	1.13-1.36
12-H/13-H	3.82-3.89	3.74-3.89	3.8-3.88	3.74-3.86
2 N- CH_3	3.19	3.06/3.18	3.18/3.27	3.13

*: in CD_2Cl_2

** : hier liegt als Anion Formiat vor

Tabelle 7: ^1H -NMR-chemische Kopplungskonstanten J [Hz] der protonierten Zwitterionen **69H** bis **72H** mit Trifluoracetat als Gegenion in CDCl_3

Verbindung	J_{45}	J_{56}	J_{43}	J_{6NH}	J_{5NH}
69H*	6.6	–	–	–	–
70H*	6.7	7.1	–	3.3	1.8
71H	6.0	7.3	–	3.1	2.0
72H**	–	–	4.5	–	1.4

*: in CD_2Cl_2

** : hier liegt als Anion Formiat vor

Tabelle 8: ^{13}C -NMR-chemische Verschiebung δ_C (ppm) der protonierten Zwitterionen **69H** bis **72H** mit Trifluoracetat als Gegenion in CDCl_3

Verbindung	69H*	70H*	71H	72H**
C-3	128.4	127.0	111.8	134.6
C-4	32.8	33.4	38.9	36.4
C-5	102.3	93.2	94.2	90.8
C-6	132.6	130.8	129.5	139.5
C-7	18.9	19.0	19.5	19.5
C-8/C-9	8.8/9.4	8.3/8.9	8.0/8.6	9.8/10.0
C-10	166.0	167.0	164.6	166.6
C-12/C-13	49.8/49.9	49.7/49.8	49.5/49.7	50.1
2 N-CH ₃	34.3/34.6	34.2/34.7	34.2/34.5	34.9/35.3

*: in CD_2Cl_2

**: hier liegt als Anion Formiat vor

Kapitel 12

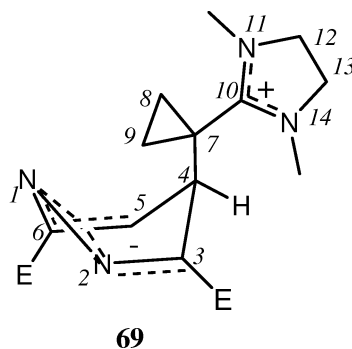
Umsetzungen der Pyridazine 40, 46, 47, 49 und 54 mit **2** bei tiefer Temperatur und NMR- spektroskopische Charakterisierung der Zwischenstufe

12.1 1,4-Dihydro-3,6-bis(methoxycarbonyl)- 4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imid- azolium)cyclopropyl]pyridazinid (**69**)

Unter Inertbedingungen suspendierte man 93 mg (0.474 mmol) des Diesters **40** in einem Gemisch aus 2.2 ml deuteriertem Dichlormethan und 0.8 ml deuteriertem Acetonitril und kühlte diese Suspension auf -78°C . Nach Zuspitzen von 60 mg (0.434 mmol) Cyclopropylidenimidazolidin **2** entstand nach etwa 30 sec aus dem beigen Niederschlag ein oranger Niederschlag in gelber Lösung. Man ließ das Reaktionsgemisch bei -78°C weiter rühren und entnahm nach 45 min und 4 h jeweils mit einer vorgekühlten Spritze eine 0.7 ml-Probe. Diese gelb-braune Suspension wurde nach ca 20 h bei -80°C in der Tiefkühltruhe bei dieser Temperatur NMR-spektroskopisch untersucht. Beide Reaktionsgemische hatten sich in dieser Zeit grün gefärbt und lieferten

annähernd das gleiche Spektrum:

Pyridazin **40** und zwitterionisches Zwischenprodukt **69** im Verhältnis ca 1:6 und ca. 30% Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32-35**).



E. COOCH₃

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, CD₃CN, -80°C):

$\delta = 0.61$ (m_c 8-H_{anti}/9-H_{anti}), 1.49 (m_c , 8-H_{syn}/9-H_{syn}), $2.79/3.02$ (2s, 2 N-CH₃), 3.7 (4-H)*, $3.69-3.76$ (m, 12-H u. 13-H), 5.62 (d, $^3J_{(4,5)} = 6.1$ Hz, 5-H), 2 O-CH₃ können nicht zugeordnet werden.

*: Zuordnung unsicher, da Signal verdeckt

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, CD₃CN, -80°C):

$\delta = 5.2/7.2$ (C-8/C-9), 18.5 (C-7), $33.4/33.8$ (2 N-CH₃), 49.0 (C-12 u. C-13), 53.2 (C-4), 54.1 (O-CH₃), 54.4 (O-CH₃), 100.8 (C-5), 125.0 (C-3), 132.1 (C-6), 160.9 (C=O), 161.2 (C=O), 165.5 (C-10).

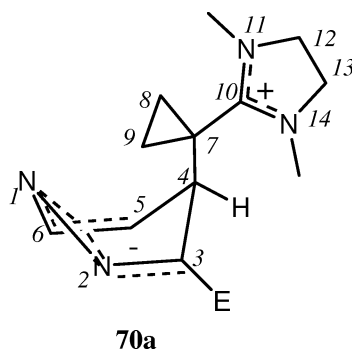
12.2 1,4-Dihydro-3-methoxycarbonyl-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (70)

a) In Dichlormethan + Acetonitril

Unter Inertbedingungen suspendierte man 63 mg (0.456 mmol) des Esters **49** in einem Gemisch aus 2.2 ml deuteriertem Dichlormethan und 0.8 ml deuteriertem Acetonitril und kühlte diese Suspension auf -80°C . Nach Zuspitzen von 74 mg (0.502 mmol) Cyclopropylidenimidazolidin **2** entstand nach etwa 30 sec aus dem beigen Niederschlag ein gelber Niederschlag in gelber Lösung. Man ließ das Reaktionsgemisch bei -80°C weiter rühren und entnahm nach 1 h, 4 h und 8 h jeweils mit einer vorgekühlten Spritze eine 0.7 ml-Probe. Diese gelb-beige Suspensionen wurde nach ca 20 h in der Tiefkühltruhe bei -80°C bei dieser Temperatur NMR-spektroskopisch untersucht. Sie lieferten annähernd die gleichen Spektren: ca. 50% Zersetzungsprodukte des Imidazolins (**32-35**), sowie Pyridazin **49** und Zwitterion **70a** in folgendem Verhältnis:

Probe	Verhältnis 49 : 70a
nach 1 h	1 : 1.25
nach 4 h	1 : 1.1
nach 8 h	1 : 1.1

bestimmt anhand der aromatischen, bzw. olefinischen Signale im ^1H -Spektrum



E. COOCH_3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , CD_3CN , -80°C):

$\delta = 0.64$ (m_c , 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.09 (m_c , 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 2.72/3.04 (2s, 2 N- CH_3), 3.60 (s, O- CH_3), 3.71 (m, 12-H/13-H), 3.91 (4-H)*, 4.51 (dd, $^3 J_{5,6} = 6.1 \text{ Hz}^{**}$, $^3 J_{4,5} = 6.1 \text{ Hz}$, 5-H), 6.75 (d, $^3 J_{(5,6)} = 6.7 \text{ Hz}$, 6-H).

*: genaue Angaben nicht möglich, da Signal verdeckt

** : Signal sehr breit

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2 , CD_3CN , 80°C):

$\delta = 5.3/7.1$ (C-8/C-9), 19.3 (C-7), 31.3 (C-4), 33.6/33.7 (2 N- CH_3), 48.9 (O- CH_3), 49.0 (C-12 u. C-13), 88.4 (C-5), 126.7 (C-3), 142.4 (C-6) 165.5 (C-10), 167.4 (C=O).

b) In Dichlormethan

Unter Inertbedingungen suspendierte man 98 mg (0.709 mmol) des Esters **49** in 1.8 ml deuteriertem Dichlormethan und kühlte diese Suspension auf -80°C . Nach Zuspritzen von 130 mg (0.941 mmol) Cyclopropylidenimidazolidin **2** färbte sich die Lösung gelb. Der Niederschlag schien nicht zu reagieren. Man spritzte 0.5 ml vorgekühltes, deuteriertes Acetonitril zu, ohne dass eine Veränderung zu erkennen war. Die Reaktionsmischung rührte noch 8 h bei -80°C . Von dieser gelben Lösung mit hellbraunem Niederschlag wurden 0.7 ml mit einer vorgekühlten Spritze entnommen und nach 57 d in der Tiefkühltruhe bei -80°C bei dieser Temperatur NMR-spektroskopisch untersucht:

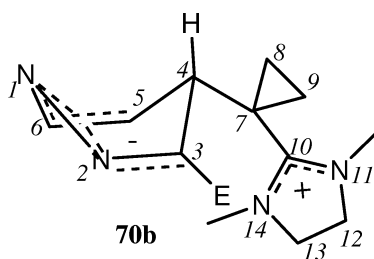
Zwitterion **70b** 47%

Zwitterion **70c** 23%

Pyridazin **49** 10%

Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32-35**) 20%

(Angaben ermittelt anhand der Integrale im ^1H -Spektrum)

E. COOCH₃

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, CD₃CN, -80°C):

δ = 0.75 (m_c, 8-H_{anti}/9-H_{anti}), 1.08 (m_c, 8-H_{syn}/9-H_{syn}), 3.05 (s, 2 N-CH₃), 3.69 (m, 12-H/13-H), 3.78 (d, 4-H), 4.70 (d, ³J_(5,6) = 7.6 Hz, ³J_(4,5) = 5.8 Hz, 5-H), 7.45 (d, 6-H), O-CH₃: nicht zuzuordnen

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, CD₃CN, -80°C):

δ = 5.7 (C-8/C-9), 19.2 (C-7), 34.1 (C-4), 34.1 (C-15/C16), 49.5 (C-12 u. C-13), 51.5 (C-18), 95.9 (C-5), 124.7 (C-3), 129.6 (C-6), 166.0 (C-17), 166.6 (C-10).

Isomeres **70c**

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, CD₃CN, -80°C):

δ = 0.64 (m_c, 8-H_{anti}/9-H_{anti}), 1.09 (m_c, 8-H_{syn}/9-H_{syn}), 2.72/3.04 (2s, 2 N-CH₃), 3.60 (s, O-CH₃), 3.71 (m, 12-H/13-H), 3.78 (4-H)*, 4.51 (dd, ³J_{5,6} = 6.1 Hz**, ³J_{4,5} = 6.1 Hz, 5-H), 6.75 (d, ³J_(5,6) = 6.7 Hz, 6-H).

*: genaue Angaben nicht möglich, da Signal verdeckt

** : Signal sehr breit

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, CD₃CN, -80°C):

δ = 5.3/7.1 (C-8/C-9), 19.3 (C-7), 31.3 (C-4), 33.6/33.7 (2 N-CH₃), 48.9 (O-CH₃), 49.0 (C-12 u. C-13), 92.7 (C-5), 126.7 (C-3), 131.0 (C-6), 167.4 (C-10), 165.5 (C=O).

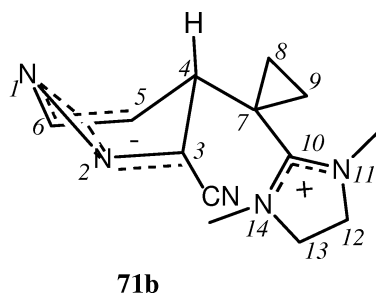
12.3 3-Cyano-1,4-dihydro-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)cyclopropyl]pyridazinid (71)

Versuch A

Unter Inertbedingungen wurden 100 mg (0.951 mmol) Nitril **46** in 2.4 ml deuteriertem Dichlormethan vorgelegt. In die klare hellbraune Lösung wurden bei -78°C 170 mg (1.23 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** gespritzt. Es entstand sofort ein gelber Niederschlag. Die Reaktionsmischung wurde 45 min bei -78°C gerührt. Dann wurden davon 0.3 ml mit einer vorgekühlten Spritze unter Inertbedingungen entnommen. Bei der Zugabe von 0.5 ml deuteriertem Dichlormethan (gekühlt auf ca. -20°C) kann leichte Gasentwicklung beobachtet werden. Nach kurzem Durchschütteln läßt man den Niederschlag absetzen. Dann untersucht man NMR-sektroskopisch bei -80°C den Niederschlag und die abpipettierte Lösung getrennt voneinander nach 46 h tiefgefroren bei -80°C .

In der Lösung konnten folgende fünf Verbindungen nachgewiesen werden:

- Zwitterion **71b**



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , $T = -80^{\circ}\text{C}$):

$\delta = 0.90$ (m_c , 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.18 (m_c , 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 3.17 (d, $^3J_{4,5} = 6.1$ Hz, 4-H), 3.13/3.20 (2s, 2 N- CH_3), 3.75 (m, 12/13-H), 4.35 (dd, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz, 5-H), 7.64 (d, 6-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2 , $T = -80\text{ }^\circ\text{C}$):

$\delta = 8.4/9.3$ (C-8/C-9), 18.9 (C-7), 34.7/35.4 (2 N- CH_3), 37.9 (C-4), 49.1 (C-12 u. C-13), 93.5 (C-5), 111.8 (C-3), 117.4 (CN), 126.9 (C-6), 164.1 (C-10).

- Pyridazin **46**

zugeordnete Signale:

im ^1H -NMR: $\delta = 7.74$ (dd, $^3J_{4,5} = 8.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz, 5-H), 7.95 (d, 4-H), 9.39 (d, 6-H).

im ^{13}C -NMR: $\delta = 115.4$ (CN), 126.9 (C-5), 130.8 (C-4), 139.4 (C-3), 152.6 (C-6).

- Dispiroaddukt **58**

zugeordnete Signale:

im ^1H -NMR: $\delta = 0.80/1.26$ (m, 1-H/2-H), 2.37 (s, 13-H u. 14-H), 3.12–3.13 (m, 6-H + 7-H), 5.58 (dd, $^3J_{11,12} = 9.6$ Hz, $^4J_{10,12} = 1.4$ Hz, 12-H), 5.79 (dd, $^3J_{10,11} = 5.9$, 11-H), 6.75 (dd, 10-H).

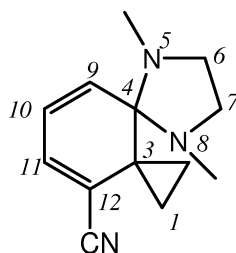
im ^{13}C -NMR: $\delta = 13.6$ (C-1 u. C-2), 20.1 (C-3), 34.5 (C-13 u. C-14), 53.0 (C-6 u. C-7), 83.8 (C-4), 108.4 (C-9), 117.7 (C-11), 121.7 (CN), 138.5 (C-10), 144.0 (C-12).

- Dispiroaddukt **58B**

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

$\delta = 1.07$ (m_c , 1- H_{anti} /2- H_{anti}), 1.34 (m_c , 1- H_{syn} /2- H_{syn}), 5.48 (dd, $^3J_{10,11} = 9.4$ Hz, $^3J_{9,10} = 7.3$ Hz, 10-H), 5.90 (d, 9-H), 6.31 (d, 11-H).

6-H, 7-H und 2 N- CH_3 : Signale überlagert, exakte Zuordnung nicht möglich

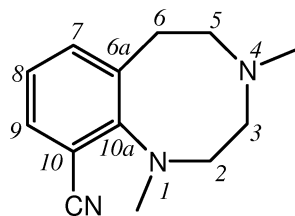
**58B**

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

$\delta = 5.52$ (C-1 u. C-2), 33.8 (C-13 u. C-14), 49.2 (C-6 u. C-7), 78.0 (C-4), 121.5 (C-11), 123.4 (CN), 124.1 (C-9), 129.7 (C-10).

C-3, C-12 Signale zu klein, Zuordnung nicht möglich

- Umlagerungsprodukt **75** des Dispiroaddukts **58**

**75**

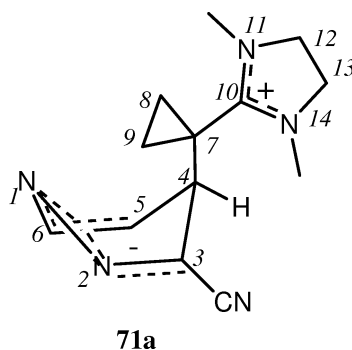
^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , $T = -80^\circ\text{C}$):

$\delta = 6.83$ (sehr breit, 8-H), 7.11 (d, 9-H), 7.52 (d, 7-H).

Diese Verbindung liegt in so geringer Konzentration vor, dass nur einzelne Signale und keine Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum zugeordnet werden können.

Der abgetrennte gelbe Niederschlag wurde ebenfalls NMR-spektroskopisch untersucht: Es können darin die gleichen fünf Verbindungen (**47**, **58**, **58B**, **71b**, **75**) nachgewiesen werden. Außerdem kann in diesem Niederschlag noch ein anderes Zwitterion **71a** identifiziert werden:

- Zwitterion **71a**



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

$\delta = 1.17$ (m_c , 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.37 (m_c , 8- H_{syn} /9- H_{syn}), $3.10/3.16$ (2s, 2 N- CH_3), 3.25 (d, $^3J_{4,5} = 6.6$ Hz, 4-H), 3.70 (m, 12 u. 13-H), 4.82 (breites s, 5-H), 6.78 (d, $^3J_{5,6} = 5.6$ Hz, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

$\delta = 8.0$ (C-8), 8.9 (C-9), 20.0 (C-7), $34.1/34.7$ (2 N- CH_3), 37.6 (C-4), 49.3 (C-12 u. C-13), 93.7 (C-5), 111.7 (C-3), 117.1 (CN), 129.3 (C-6), 165.6 (C-10).

Produktverteilung anhand der Integrale im $^1\text{H-NMR}$:

	46	71b	71a	58	58B	75
Anteil in % in der Lösung	34	48	–	8	8	in Spuren
Anteil in % im Niederschlag	29	42	22	4	in Spuren	in Spuren

NMR-spektroskopische Untersuchung jeweils nach 40 h im NMR-Röhrchen, eingefroren bei -80°C

Versuch B

Der Versuch wurde exakt so durchgeführt wie Versuch A. Aber die Reak-

tionsmischung wurde 8 h bei -78°C gerührt. Dann wurde aus der hellbraunen Suspension mit einer Spritze unter Schutzgas eine Probe entnommen. Die Lösung und der Niederschlag, der in 0.5 ml deuteriertem Dichlormethan (gekühlt auf -80°C) zum Teil gelöst worden war, wurden getrennt voneinander bei -80°C NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnten darin jeweils vor allem 3-Pyridazincarbonitril (**46**) und Zwitterion **71a**, sowie in sehr geringen Mengen Dispiroaddukt **58** und eine Verbindung, die nicht identifiziert wurde, gefunden werden.

Das Röhrchen mit der Lösung wurde nach weiteren 12 d, bei -80°C eingefroren, nochmal NMR-spektroskopisch untersucht. Bei langsamem Aufwärmen im Gerät wurde alle 10°C ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen.

Produktverteilung anhand der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum:

	46	71a	71b
nach 48 h im Niederschlag	65	32	–
nach 48 h in der Lösung	38	58	–
nach 340 h bei $-80^{\circ}\text{C}/-30^{\circ}\text{C}$	37	37	25
nach 340 h bei -20°C	39	39	22
nach 340 h bei 0°C	40	40	20
nach 340 h bei 25°C	100	–	–

Anteile in %

58 und **75**: jeweils in Spuren .

Bei $T = +25^{\circ}\text{C}$: Pyridazin **46**, Dispiroaddukt **58** in Spuren und Abbauprodukte des CPI **32** und **34**

Der Niederschlag, der nach 8 h Rühren der Reaktionsmischung entnommen wurde, wurde mit 55 mg (0.951 mmol) Ameisensäure unter Inertbedingungen protoniert. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt protoniertes Zwitterion (**71**) mit Formiat als Gegenion und Pyridazin **46** im Verhältnis ca 2:3.

Umsetzung von **46** mit **2** bei tiefer Temperatur ($T = -65^\circ\text{C}$) mit raschem Aufwärmen

Unter Inertbedingungen wurden 100 mg (0.951 mmol) 3-Pyridazincarbonitril (**46**) in 3 ml deuteriertem Dichlormethan auf -65°C gekühlt. Dazu spritzte man 130 mg (0.941 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylenimidazolidin **2**. Es entstand ein gelber Niederschlag, der sich aber sofort löste. Die jetzt klare hellbraune Lösung wurde 4 h bei -75°C bis -65°C gerührt. Dabei konnte beobachtet werden, dass bei der tieferen Temperatur gelber Niederschlag ausfiel, während bei der höheren Temperatur eine klare braune Lösung vorlag. Nach kurzem Aufwärmen auf -37°C wurde mit einer vorgekühlten Spritze unter Inertbedingungen eine NMR-Probe entnommen. Im Röhrchen befand sich hellbraune Lösung und darüber gelber Niederschlag. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung brachte folgendes Ergebnis:

Produkte:

Verbindung	46	71a	58	75
Produktverhältnis in %	47	47	5	in Spuren

Von dieser Probe wurde die Lösung abpipettiert und der gelbe Niederschlag mit 108 mg (0.951 mmol) Trifluoressigsäure bei -78°C protoniert. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt, dass nur Pyridazin **46** und protoniertes Zwitterion **71H** (etwa im Verhältnis: 1:1), sowie viel Trifluoressigsäure vorhanden sind.

Der Rest der Reaktionsmischung im Kölbchen wurde nach 27 d, eingefroren bei -80°C , auf Raumtemperatur erwärmt. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte nur drei Produkte:

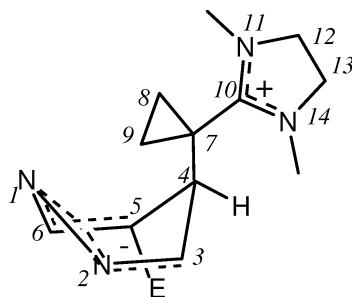
Verbindung	Pyridazin 46	Dispiroaddukt 58	Indolderivat 67
Produktverhältnis in %	15	67	18

12.4 1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-4[1-(4,5-dihydro-1,3-dimethyl-2-imidazolium)-cyclopropyl]pyridazinid (72)

Unter Inertbedingungen löste man 126 mg (0.839 mmol) des Esters **54** in 2.5 ml deuteriertem Dichlormethan und kühlte diese hellbraune klare Lösung auf -80°C . Nach Zuspritzen von 155 mg (1.121 mmol) Cyclopropylidenimidazolidin **2** färbte sich die Lösung leicht gelb. Man ließ das Reaktionsgemisch bei -80°C 8 h rühren. Von der jetzt trüben Lösung entnahm man mit einer vorgekühlten Spritze eine 0.7 ml-Probe. Diese gelb-beige Suspension wurde nach 12 d in der Tiefkühltruhe bei -80°C bei dieser Temperatur NMR-spektroskopisch untersucht:

- 13 % Edukt **54**,
- 55 % Zwitterion **72b**,
- 7 % Zwitterion **72a**,
- 25 % Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32-35**)

(Prozentangaben bestimmt anhand der Integrale zu den aromatischen bzw. olefinischen Protonen im ^1H -Spektrum)



72a

E: COOCH_3

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

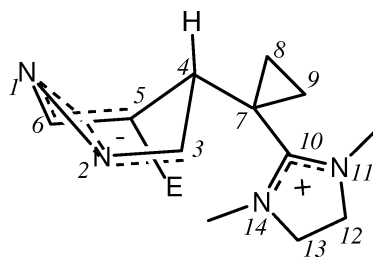
$\delta = 0.96$ (m_c , 8- H_{anti} /9- H_{anti}), 1.35 (m_c , 8- H_{syn} /9- H_{syn}), 2.74/2.75 (2s, 2 N- CH_3), 3.60 (m, 12/13-H), 6.67 (breites s, 3-H), 7.92 (breites s, 6-H).
4-H und O- CH_3 : Zuordnung nicht möglich

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

$\delta = 8.7$ (C-8 u. C-9), 21.0 (C-7), 34.5 (C-4), 34.7/34.8 (C-15/C-16)*, 49.6 (C-12 u. C-13), 87.9 (C-5), 133.5 (C-3), 134.2 (C-6), 166.1 (C-10), 168.3 (C=O).

O-CH₃: Zuordnung nicht möglich

*: Zuordnung unsicher, da Signale unter denen von **72b**



72b

E: COOCH₃

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , T = -80°C):

$\delta = 0.75$ (m_c, 8-H_{anti}/9-H_{anti}), 1.12 (m_c, 8-H_{syn}/9-H_{syn}), 3.08/3.09 (2s, 2 N-CH), 3.57 (breites s, 4-H), 3.71 (m, 12/13-H), 3.60 (O-CH₃), 6.84 (breites s, 3-H), 8.51 (breites s, 6-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2 , T = -80°C):

$\delta = 9.2$ (C-8 u. C-9), 18.8 (C-7), 34.2 (C-4), 34.7/34.8 (2 N-CH₃), 49.7 (C-12 u. C-13), 53.7 (O-CH₃), 92.6 (C-5), 136.1 (C-3), 137.8 (C-6), 165.7 (C-10), 169.8 (C=O).

12.5 Zusammenfassung der NMR-Daten

Tabelle 7: ^1H -NMR-chemische Verschiebung δ_H (ppm) der zwitterionischen Zwischenstufen **69** bis **72** in CD_2Cl_2 bei -80°C

Verbindung	69	70a	70b	71a	71b	72a	72b
3-H	–	–	–	–	–	6.67	6.84
4-H	3.7*	3.91	3.78	3.25	3.17	**	3.57
5-H	5.62 (d)	4.51	4.70	4.82	4.35	–	–
6-H	–	6.75	7.45	6.78	7.64	7.92	8.51
8- H_{anti} /9- H_{anti}	0.61	0.64	0.75	1.17	0.90	0.96	0.71
8- H_{syn} /9- H_{syn}	1.49	1.09	1.08	1.37	1.18	1.36	1.12
12-H/13-H	3.72	3.71	3.69	3.70	3.75	3.60	3.71
15-H/16-H	2.79/ 3.02	2.72/ 3.04	3.05	3.10/ 3.16	3.13/ 3.20	2.74/ 2.75	3.08/ 3.09

*: Signal verdeckt

**: Zuordnung nicht möglich

Tabelle 8: ^1H -NMR-Kopplungskonstanten J [Hz] der zwitterionischen Zwischenstufen **69** bis **72** in CD_2Cl_2 bei -80°C)

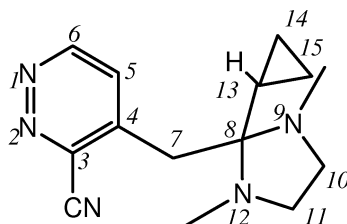
	69	70a	70b	71a	71b	72a	72b
J_{45}	6.1	6.1	5.8	6.1	6.6	–	–
J_{56}	–	6.7	7.6	5.6	7.9	–	–

Tabelle 9: ^{13}C -NMR-chemische Verschiebung δ_C (ppm) der zwitterionischen Zwischenstufen **69** bis **72**, in CD_2Cl_2 bei -80°C)

Verbindung	69	70a	70b	71a	71b	72a	72b
C-3	125.0	115.1	124.7	111.7	111.8	133.5	136.1
C-4	53.2	31.3	31.4	37.6	37.9	34.5	34.2
C-5	100.8	88.4	95.9	93.7	93.5	87.9	92.6
C-6	132.1	142.4	128.1	129.3	126.9	134.2	137.8
C-7	18.5	19.3	19.2	20.0	18.9	21.0	18.8
C-8/C-9	5.2/7.2	5.3/7.1	5.7	8.0/8.9	8.4/9.3	8.7	9.2
C-10	165.5	165.5	166.6	165.6	164.1	166.1	165.7
C-12/C-13	49.0	49.0	49.5	49.3	49.1	49.6	49.7
C-15/C-16	33.4/ 33.8	33.6/ 33.7	34.1	34.1/ 34.7	34.7/ 35.4	34.7/ 34.8	34.7/ 34.8

12.6 4-(2-Cyclopropyl-1,3-dimethyl-2-imidazolidinylmethyl)pyridazin-3-carbonitril (92)

- Unter Inertbedingungen wurden 70 mg (0.588 mmol) Nitril **47** in 2.2 ml deuteriertem Dichlormethan vorgelegt. In die klare braune Lösung wurden bei -78°C 87 mg (0.629 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** gespritzt. Die Lösung färbte sich dunkelrotbraun. Nach 1 h Rühren bei -78°C wurde eine 0.7 ml-Probe entnommen und sofort NMR-spektroskopisch untersucht:
 Pyridazin (**47**) und Additionsprodukt (**92**) im Verhältnis ca 1:1;
 in Spuren Dispiroaddukt (**60**);
 ca. 40 % Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32-35**).



92

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

δ = 0.63-0.79 (m, 14-H u. 15-H), 1.81 (m_c , 13-H), 2.18 (s, 2 N- CH_3), 2.58 (m, 7-H), 2.67 (m, 10-H u. 11-H), 7.56 (d, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz, 5-H), 9.11 (d, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2 , -80°C):

δ = 0.5 (C-14 u. C-15), 10.2 (C-13), 36.1 (2 N- CH_3), 48.8 (C-7), 50.7 (C-10 u. C-11), 80.4 (C-8), 114.6 (C-3), 129.0 (C-5), 142.5 (C-4), 150.4 (C-6), CN: nicht zuzuordnen.

Die restliche Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 3 h gerührt und NMR-spektroskopisch untersucht:

Additionsprodukt **92**: nicht mehr vorhanden;
 Pyridazin **47** : Dispiroaddukt **60** = 1:1.2;
 ca. 37 % Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32- 35**)

- Unter Inertbedingungen wurden 71 mg (0.596 mmol) Nitril **47** in 3 ml deuteriertem Dichlormethan vorgelegt. In die klare braune Lösung wurden bei -78°C 93 mg (0.673 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** gespritzt. Es fiel ein rotbrauner Niederschlag aus, der sich innerhalb 30 min löste. Nach 3.5 h und 8 h Rühren bei -78°C wurde jeweils eine 0.7 ml-Probe entnommen und nach 14 d in der Tiefkühltruhe bei -80°C bei dieser Temperatur NMR-spektroskopisch untersucht:

	Pyridazin 47	Dispiroaddukt 60	Additionsprodukt 92
nach 3.5 h	33	17	50
nach 8 h	40	20	40

Angaben in Prozent; Bestimmung anhand der Integrale der aromatischen bzw. olefinischen Protonen im ^1H -Spektrum

- Unter Inertbedingungen wurden 29 mg (0.243 mmol) Nitril **47** in 0.6 ml $[\text{D}_8]\text{THF}$ im NMR-Röhrchen vorgelegt. In die klare braune Lösung wurden bei -78°C 37 mg (0.268 mmol) frisch destilliertes Cyclopropylidenimidazolidin **2** gespritzt. Das fror an der Röhrchenwand aus bevor es zur Durchmischung kam. Beim Durchschütteln der Reaktionsmischung fiel rotbrauner Niederschlag aus. Die NMR-spektroskopische Tieftemperatur-Untersuchung nach 1.5 h bei -78°C zeigte folgendes Ergebnis:

Pyridazin 47	Dispiroaddukt 60	Additionsprodukt 92
65	3	10

in Spuren Nebenprodukte, die nicht identifiziert wurden und ca. 22% Imidazolidin-Zersetzungsprodukte (**32- 35**).

Angaben in Prozent; Bestimmung anhand der Integrale der aromatischen bzw. olefinischen Protonen im ^1H -Spektrum

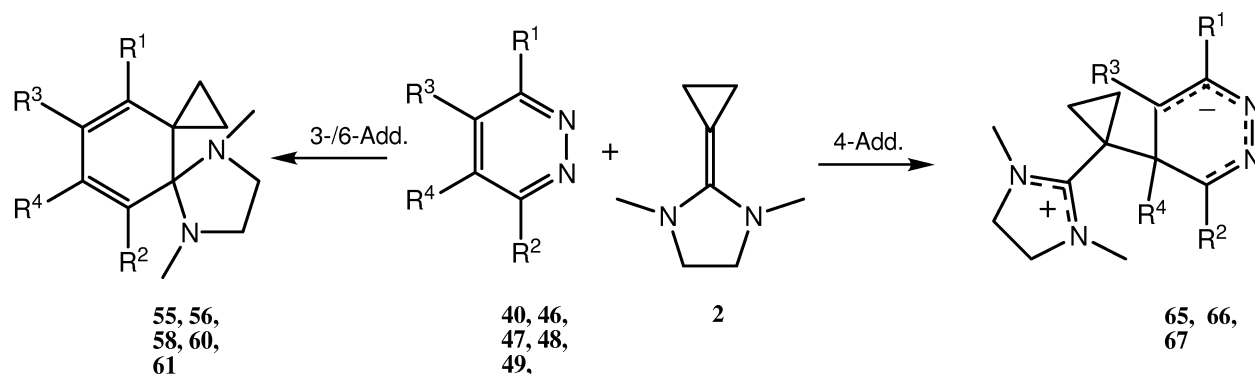
Nach 6 d (tiefgefroren bei -80°C) wurde die Probe erneut gemessen und etwa alle 10°C ein ^1H -Spektrum aufgenommen. Die Verteilung (in %) der Hauptkomponenten änderte sich folgendermaßen:

Temperatur in °C	Pyridazin 47	Dispiroaddukt 60	Additionsprodukt 92
-80/-70/-60	55	10	35
-50/-40	52	10	38
-35	50	10	40
-20	53	8	39
-10	58	8	33
0/+10	63	6	31
+15	69	7	24
+20	69	7	24
+25	25	33	11
nach 1 d bei +25°C	38	62	–

Kapitel 13

Zusammenfassung

Elektronenarme Pyridazine reagierten mit Cyclopropylidenimidazolidin **2** in einer Diels-Alder-Reaktion. Bei tiefen Temperaturen wurden zwitterionische Addukte gebildet.

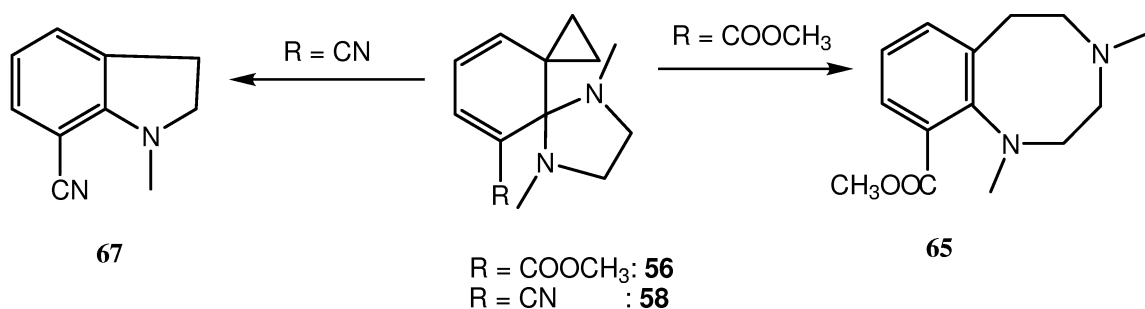


- 3,6-Pyridazindicarbonsäuredimethylester **40** wurde von **2** bei $\leq -50^\circ\text{C}$ an einer der beiden unsubstituierten äquivalenten Positionen 4 bzw. 5 addiert. Das Zwitterion **69** wurde NMR-spektroskopisch nachgewiesen und konnte mit Trifluoressigsäure in ein bei Raumtemperatur stabiles Dihydropyridazin **65H** übergeführt werden. Bei höherer Temperatur zerfiel das Zwitterion wieder in die Edukte. Diese reagierten zum Endprodukt **55**, das durch einen nucleophilen Angriff von **2** an C-3 bzw. C-6 von **40** entstanden ist.
- Nur an 3-Position substituierte Pyridazine **46** und **49** wurden bei tiefer Temperatur von **2** ebenfalls an Position 4 nucleophil attackiert.

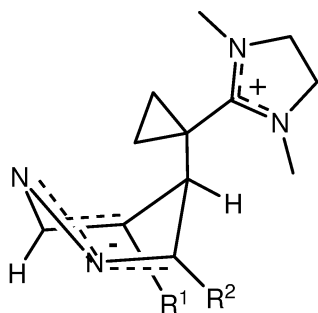
Die isolierten Endprodukte **58** und **56** entstanden durch nucleophilen Angriff an Position 6. Es gelang also nicht, durch Entfernen der sterischen Hinderung an C-6 den Erstangriff bei tiefer Temperatur an diese Position zu lenken.

Da der sterisch kaum anspruchsvolle Nitrilsubstituent das gleiche Ergebnis liefert wie der sterisch anspruchsvollere Methylestersubstituent, spielen sterische Effekte für die Regiochemie der Endprodukte eine untergeordnete Rolle.

- Die Dispiroaddukte **58** und **56** zeigen Tendenz zur Umlagerung. **58** lagerte bei Erhitzen zum Diazocin **65** um und **56** lagerte auf SiO₂ zum Indolderivat **67** um.



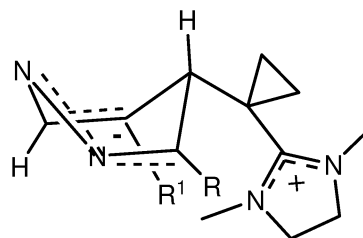
- Das Einführen eines Methylsubstituenten an C-5 in 3-Pyridazincarbonitril hat keinen Einfluss auf die Regiochemie des Endproduktes.
- Auch bei der Reaktion von 4-Pyridazincarbonsäuremethylester **54** mit **2** liegt in dem bei tiefer Temperatur beobachteten Zwitterion **72** eine Regiochemie vor, die durch Angriff an Position 5 zustande kommt. Das Diels-Alder-Endprodukt **59** ist dagegen durch Addition von **2** an Position 3 bzw. 6 des Pyridazins entstanden.
- Die Zwitterionen **70**, **71** und **72** aus den Reaktionen von **2** mit **46**, **49** und **54** konnten durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie jeweils in zwei verschiedenen Konformationen, die miteinander im Gleichgewicht stehen, nachgewiesen werden. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit der Konformation des protonierten Zwitterions **71H**. Dessen Struktur konnte mit einer Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt werden. Die Sechsringe liegen in Wannenform vor. Der große Rest steht beim einen Isomer axial und beim anderen equatorial.



66a: $R^1 = H, R^2 = \text{COOCH}_3$

67a: $R^1 = H, R^2 = \text{CN}$

68a: $R^1 = \text{COOCH}_3, R^2 = H$



66b: $R^1 = H, R^2 = \text{COOCH}_3$

67b: $R^1 = H, R^2 = \text{CN}$

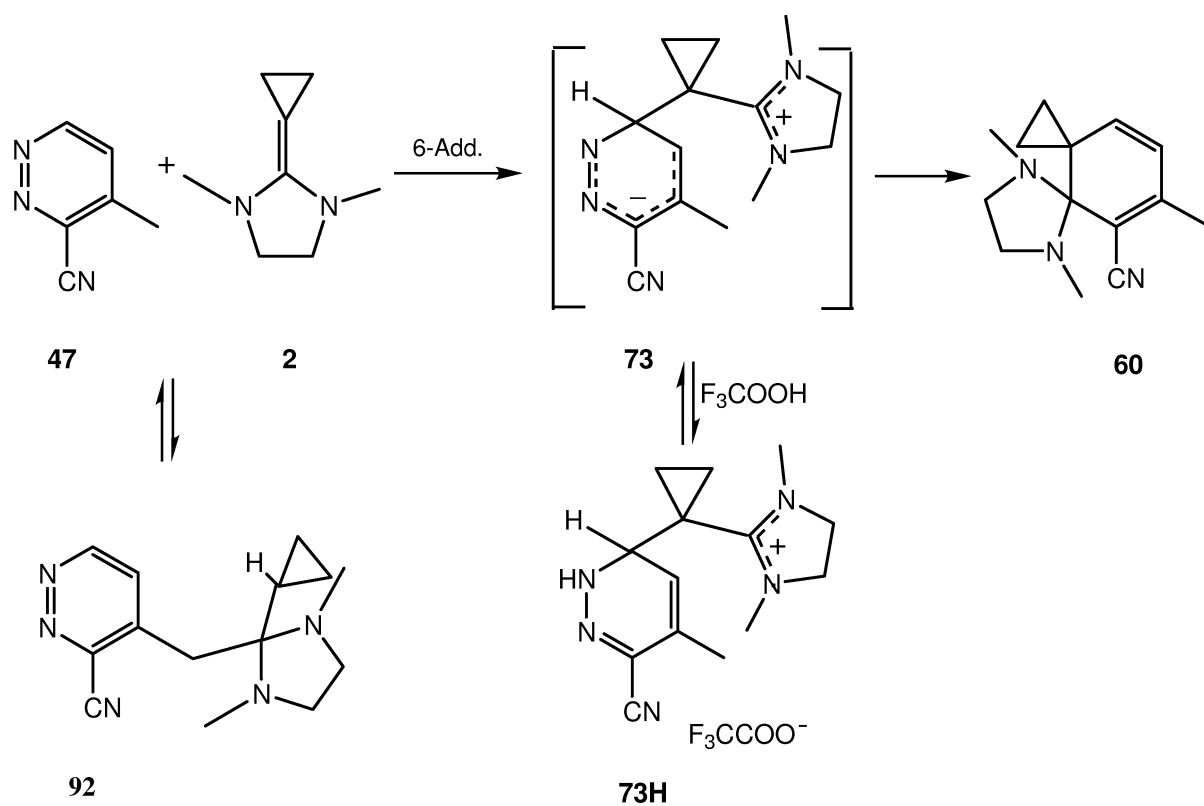
68b: $R^1 = \text{COOCH}_3, R^2 = H$

Die Isomere **a** und **b** können durch Umklappen der Wanne in einander umgewandelt werden.

Bei allen von mir durchgeführten Reaktionen von **2** mit einem Pyridazinderivat bei $T \leq -20^\circ\text{C}$ entstand zuerst das Isomere **a**.

Durch Rotation um die $\text{C}_{\text{Sechsring}}-\text{C}_{\text{Cyclopropyl}}$ -Bindung im Zwitterion sind weitere Rotationsisomere möglich. In einem Fall konnte wahrscheinlich ein derartiges Isomer beobachtet werden.

- Da die Endprodukte der Reaktionen von **2** mit den Pyridazinen eine andere Regiochemie aufweisen als die bei tiefer Temperatur entstehenden Zwitterionen, wird die Regiochemie im Endprodukt wahrscheinlich im zweiten Reaktionsschritt oder noch später bestimmt.
- 4-Methyl-3-pyridazin (**47**) wurde von **2** bei Raumtemperatur an Position 6 addiert. Unter Stickstoffentwicklung entstand das Dispiroaddukt **60**. Durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur auf -78°C und Zugabe von Trifluoressigsäure gelang es eine Zwischenstufe, das Zwitterion **73**, zu protonieren und in das isolierbare, bei Raumtemperatur stabile Dihydropyridazin **73H** zu überführen. Damit konnte ein Zwitterion mit der gleichen Regiochemie wie das Produkt der Diels-Alder-Reaktion nachgewiesen werden.



- Das Zwitterion selbst lässt sich durch Tieftemperatur-NMR-Messungen nicht spektroskopisch nachweisen. Als Konkurrenzreaktion zur Diels-Alder-Reaktion tritt bei -78°C eine Säure-Base-Reaktion auf. Das Produkt **92** aus dieser Gleichgewichtsreaktion ist im Tieftemperatur-NMR-Spektrum sichtbar. Es verschwindet jedoch bei Erwärmen der Probe auf Raumtemperatur.

Literaturverzeichnis

- [1] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, S. 604-637.
- [2] R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: A.Padwa), John Wiley & Sons, New York, **1984**
- [3] J. Sauer, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, S. 233-252.
- [4] J. Sauer, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, S. 76-94.
- [5] O. P. H. Diels u. K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, S. 98-122.
- [6] D. L. Boger, *J. Heterocyclic Chem.* **1966**, *33*, S. 1519-1531.
- [7] W. Adam, O. Lucci, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, S. 815-832.
- [8] K. Alder u. G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, S. 510-519.
- [9] K. Alder in *Experimenta Supplementum II*, 86 Birkenhäuser Verlag, Basel, **1955**, S. 86f.
- [10] W. E. Bachmann, N. C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, S. 3062-3072.
- [11] R. A. Carboni, R. V. Lindsey, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, S.4342-4346.
- [12] K. Fukui, *Fortsch. Chem. Forsch.* **1970**, *15*, S.1-85.
- [13] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, S.57-64.
- [14] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569- 593.
- [15] J. Balcar, G.Chrisam, F. X. Huber, J. Sauer *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, S. 1481-1484.

- [16] R. B. Woodward, R. Hoffmann in *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- [17] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, S.797-870.
- [18] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, S.17-22.
- [19] A. P. Marchand, R. E. Lehr in *Pericyclic Reactions, Vol. 1 u. Vol.2* Academic Press, New York, **1977**
- [20] A. Weber, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, S. 807-810.
- [21] R. L. Tolman, C. W. Smith, K. Roland, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, S. 2530-2532.
- [22] R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* , S.6401-6402
- [23] R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* , S. 5475-5478
- [24] H.Quast, D. Regnat, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1990**, *102(6)*, S. 724-726.
- [25] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, S. 773-803.
- [26] S. M. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron* **1982**, *38*, S. 3087-3128.
- [27] , R. Gompper, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, S. 348-363.
- [28] J. Sauer, R.Lindermayer, M. A. Hassan, J. Drexler, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, S.2555-2558.
- [29] *ibid*, S.2559-2562.
- [30] F. Thalhammer, Dissertation, Universität Regensburg, **1983**
- [31] M. Heuschmann, K. P. Hartmann, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, S. 1288-1290.
- [32] K. P. Hartmann, Dissertation, Universität München, **1995**.
- [33] K. Müller, Dissertation, Universität Regensburg, **1983**
- [34] M. Ernd, Dissertation, Universität München, **1998**.
- [35] M. Heuschmann, U. Gruseck, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *48*, 6027-6030.

- [36] D. L. Boger, S. N. Weinreb in *Hetero-Diels-Alder, Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1987**, S. 313-335.
- [37] H. Neunhoffer u. P. Wiley, *Chemistry of 1,2,3-Triazines and 1,2,4-Triazines, Tetrazines und Pentazines*, New York, **1978** und dort zitierte Literatur.
- [38] H. Neunhoeffer, G. Werner, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, *1*, S.437-442.
- [39] H. Bock, K. Wittel, J. Sauer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, S. 1869-1890.
- [40] K. Müller u. J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2541-2548.
- [41] M. Heuschmann, K. P. Hartmann, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, S. 1288-1290.
- [42] M. Heuschmann, K. P. Hartmann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, S. 4213-4218.
- [43] M. Ernd, Diplomarbeit, Universität München, **1994**.
- [44] W. Rubin, Dissertation, Universität München, **1994**.
- [45] M. Philipp, Universität München, **1998**.
- [46] D. Brandl, Diplomarbeit, Universität München, **1999**.
- [47] J. Sauer, H. Wiest, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, S. 353.
- [48] J. Sauer *Angew. Chem.* **1964**, *76*, S. 603.
- [49] H. Schuster, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, S. 4087-4090.
- [50] H. Quast, M. Ach, M. K. Kindermann, P. Rademacher, M. Schindler, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, S. 503-516.
- [51] M. Heuschmann, U. Gruseck *Chem. Ber.* **1987**, *120*, S. 2053-2064.
- [52] H. Boehme, F. Soldan *Chem. Ber.* **1961**, *94*, S. 3109-3119.
- [53] J. Sauer, A. Mielert, D. Lang, D. Peter *Chem. Ber.* **1965**, *98*, S. 1435-1445.
- [54] D. L. Boger, R. S. Coleman, J. S. Panek *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, S. 5377-5379.
- [55] W. Dostal u. G. Heinisch, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 1543.

- [56] W. Dostal, G. Heinisch *Heterocycles*, **1986**, *24*, 793-797.
- [57] AM1, *Gaussian 98, Revision A. 6*.
- [58] W. Dostal, G. Heinisch, G. Lötsch *Monatsh. Chem.*, **1988**, *119*, 751-759.
- [59] *Organikum*, 19. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, S. 441f.
- [60] R. H. Mizzoni, P. E. Spoerri *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2201-2203.
- [61] G. Heinisch *Monatsh. Chem.*, **1973**, *104/4*, 953-962.
- [62] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1984**.
- [63] A. Counotte-Potman, H. C. van der Plas *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, S. 2138-2141.
- [64] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4907-4917.
- [65] M. Heuschmann, unveröffentlichte Ergebnisse

Kapitel 14

Anhang

Abkürzungen

Å	Ångström
Acc	Akzeptor
Do	Donor
OAc	Acetat
CPI	2-Cyclopropyliden-1,3-dimethylimidazolidin
DBU	1,8 -Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
THF	Tetrahydrofuran
EE	Essigsäureethylester
TMS	Tetramethylsilan
J	Kopplungskonstante
Ar	Aryl
Me	Methyl
PH	Phenyl

Röntgenstrukturdaten von 1,3-Dimethyl-
2[1-(3-carbonitril-1,4-dihydro-4-
pyridazinyl)cyclopropyl]imidazolium-
trifluoracetat (**71H**)

Bindungslängen [Å]

N(1)-C(2)	1.296(3)
N(1)-N(2)	1.339(3)
N(2)-C(3)	1.372(4)
N(3)-C(5)	1.135(4)
N(4)-C(9)	1.309(3)
N(4)-C(12)	1.452(4)
N(4)-C(10)	1.453(4)
N(5)-C(9)	1.319(3)
N(5)-C(13)	1.437(4)
N(5)-C(11)	1.451(4)
C(1)-C(4)	1.488(4)
C(1)-C(2)	1.509(4)
C(1)-C(6)	1.550(4)
C(2)-C(5)	1.453(4)
C(3)-C(4)	1.323(4)
C(6)-C(9)	1.468(4)
C(6)-C(9)	1.468(4)
C(6)-C(7)	1.504(4)
C(6)-C(8)	1.511(4)

C(7)-C(8)	1.477(5)
C(10)-C(11)	1.499(6)
C(14)-F(2)	1.242(6)
C(14)-F(3A)	1.243(6)
C(14)-F(3)	1.293(8)
C(14)-F(1)	1.307(7)
C(14)-F(1A)	1.311(7)
C(14)-F(2A)	1.328(8)
C(14)-C(15)	1.507(5)
C(15)-O(1)	1.222(3)
C(15)-O(2)	1.236(4)

Bindungswinkel[°]

C(2)-N(1)-N(2)	117.0(2)
N(1)-N(2)-C(3)	120.6(2)
C(9)-N(4)-C(12)	128.2(3)
C(9)-N(4)-C(10)	111.0(3)
C(12)-N(4)-C(10)	120.9(3)
C(9)-N(5)-C(13)	127.8(3)
C(9)-N(5)-C(11)	111.0(3)
C(13)-N(5)-C(11)	121.2(3)
C(4)-C(1)-C(2)	106.5(2)
C(4)-C(1)-C(6)	112.1(2)
N(1)-C(2)-C(5)	113.8(2)
N(1)-C(2)-C(1)	126.2(2)
C(5)-C(2)-C(1)	119.9(2)
C(4)-C(3)-N(2)	122.5(3)
C(3)-C(4)-C(1)	119.5(3)
N(3)-C(5)-C(2)	178.3(3)
C(9)-C(6)-C(7)	118.4(2)
C(9)-C(6)-C(8)	116.9(2)
C(7)-C(6)-C(8)	58.7(2)
C(9)-C(6)-C(1)	113.3(2)
C(7)-C(6)-C(1)	120.4(2)
C(8)-C(6)-C(1)	118.8(2)
C(8)-C(7)-C(6)	60.9(2)
C(7)-C(8)-C(6)	60.4(2)
N(4)-C(9)-N(5)	111.3(2)

N(4)-C(9)-C(6)	125.7(2)
N(5)-C(9)-C(6)	122.9(2)
N(4)-C(10)-C(11)	103.5(3)
N(5)-C(11)-C(10)	103.2(3)
F(2)-C(14)-F(3)	108.6(7)
F(2)-C(14)-F(1)	107.7(6)
F(3)-C(14)-F(1)	105.2(6)
F(3A)-C(14)-F(1A)	107.6(7)
F(3A)-C(14)-F(2A)	103.8(6)
F(1A)-C(14)-F(2A)	103.7(7)
F(2)-C(14)-C(15)	115.9(5)
F(3A)-C(14)-C(15)	119.2(4)
F(3)-C(14)-C(15)	110.8(6)
F(1)-C(14)-C(15)	108.0(5)
F(1A)-C(14)-C(15)	110.8(6)
F(2A)-C(14)-C(15)	110.5(5)
O(1)-C(15)-O(2)	128.6(3)
O(1)-C(15)-C(14)	116.8(3)
O(2)-C(15)-C(14)	114.6(3)

Lebenslauf

Name : Doris Brandl
Geburtsdatum : 16.05.1973
Geburtsort : Augsburg
Familienstand : verheiratet

Schulbildung :

Sept. 1979 Juli 1983 Grundsule Dasing
Sept. 1983 - Juli 1992 Deutschherren-Gymnasium Aichach
08. Juli 1992 Abitur

Hochschulbildung :

Nov. 1992 - März 1993 Mathematik (Diplom) an der Universität Augsburg
April 1993 - Juli 1993 Biochemie (Diplom) an der Universität Tübingen
Nov. 1993 - März 1999 Chemie (Diplom) an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Diplomvorprüfung: 09. Mai 1996
Diplomhauptprüfung: 23. Juli 1998
Sept. 1998 - März 1999 Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. M. Heuschmann am Insitut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
seit März 1999 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. M. Heuschmann am Insitut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berufliche Tätigkeit :

seit März 1999 Teilzeitbeschäftigte wissenschaftliche Mitarbeiterin der Ludwig-Maximilians-Universität München

München, 11.Juni 2002

(Doris Brandl)