

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten, 3. Mitt.¹

Pyridazin-4-carbaldehyd

Von

G. Heinisch, E. Luszczyk und M. Pailer

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 18. Juni 1973)

*Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, 3rd Comm.:
Pyridazine-4-carboxaldehyde*

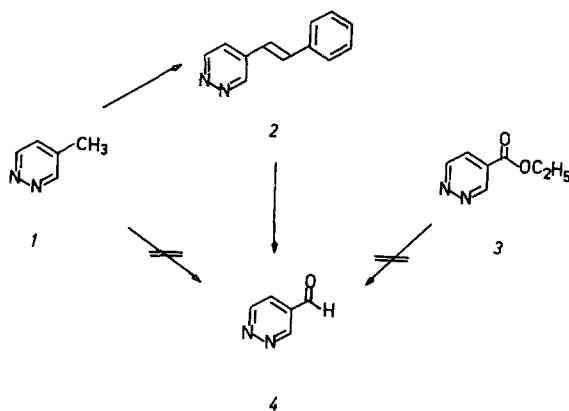
Pyridazine-4-carboxaldehyd (**4**) is prepared by $\text{NaJO}_4/\text{OsO}_4$ -oxidation of 4-styryl-pyridazine (**2**), which can be obtained by condensation of 4-methylpyridazine with benzaldehyde. Reactions of **4** with NH-compounds and CH-acids and HCN are reported. $^1\text{H-NMR}$ -, IR- and mass spectra of the new compounds are given.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur Synthese an C-4 substituierter Pyridazine interessierte uns Pyridazin-4-carbaldehyd (**4**), über dessen erstmalige Darstellung im folgenden berichtet werden soll.

Während über den Chemismus von Carbaldehyden unsubstituierter 1,3- und 1,4-Diazine zahlreiche Berichte vorliegen², ist über Versuche zur Darstellung der Carbaldehyde des unsubstituierten Pyridazins nur wenig bekannt^{1, 3}. Nach Kumagai³ entsteht bei der Oxydation von 3-Methyl-pyridazin mit SeO_2 der Pyridazin-3-carbaldehyd, der jedoch nur als 2,4-Dinitrophenylhydrazon gefaßt werden konnte.

In Analogie dazu haben wir nun zunächst versucht, den Pyridazin-4-carbaldehyd (**4**) aus **1** darzustellen. Das Auftreten eines Resonanzsignals bei 10,3 ppm (Aldehyd-Proton) neben zahlreichen anderen nicht zu identifizierenden Signalgruppen in den NMR-Spektren der Reaktionsgemische zeigte an, daß **4** — wenn auch nur in untergeordneter Menge — entstanden war. Ein einheitliches Produkt konnte jedoch trotz intensiver Bemühungen erst nach Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin isoliert werden. Massen- und IR-Spektren bestätigten die Struktur des Dinitrophenylhydrazons von **4**.

Da — wie vor kurzem berichtet¹ — auch Versuche, 4-Äthoxycarbonyl-pyridazin (3) mit komplexen Hydriden zu 4 zu reduzieren nicht zum Ziel führten, nahmen wir die in den Formelbildern 1 → 2 → 4 angeführte Reaktionsfolge zur Synthese von 4 in Aussicht. Zu diesem Zweck setzten wir 1 mit Benzaldehyd in Gegenwart von ZnCl_2 um und erhielten so 4-Styryl-pyridazin (2) in 64proz. Ausbeute. Zur Reindarstellung erwies es sich als zweckmäßig, zunächst die Hauptmenge der Begleitstoffe durch Umkristallisation des Hydrochlorids zu entfernen; restliche Verunreinigungen können dann durch Destillation der Base im Hochvakuum und Umkristallisation leicht abgetrennt werden.



Die für 2 angeführte Struktur eines *trans*-substituierten Olefins geht aus der Größe der Kopplungskonstante ($J = 17 \text{ Hz}$) der ein *AB*-System bildenden olefinischen Protonen und dem Auftreten einer starken Absorptionsbande bei 980 cm^{-1} (δ_{CH} „out of plane“) im IR-Spektrum hervor.

Wie Vorversuche zeigten, kann durch KMnO_4 -Oxydation von 2 weder 4 noch das als Zwischenprodukt der oxydativen Spaltung anzunehmende Diol erhalten werden. In den Chromatogrammen entsprechender Reaktionsansätze ist neben unverändertem 2 ($R_f = 0,81$) nur Benzaldehyd ($R_f = 0,87$) und Pyridazin-4-carbonsäure ($R_f = 0,30$) nachweisbar. Die Oxydation des Glycols bzw. des daraus entstehenden Aldehyds 4 erfolgt also offensichtlich wesentlich leichter als ein Angriff des KMnO_4 am Olefin.

Hingegen gelingt es, 2 mit NaJO_4 in Anwesenheit katalytischer Mengen OsO_4 in glatter Reaktion zu Benzaldehyd und Pyridazin-4-carbaldehyd (4) zu spalten. Bei Sublimation des vom Benzaldehyd befreiten Rohproduktes im Hochvakuum erhält man 4 in nahezu 90proz. Ausbeute in Form gelber Nadeln, Schmp. $90\text{--}91^\circ$.

Während im IR-Spektrum einer CHCl_3 -Lösung von 4 die für Aldehyde

charakteristische C=O-Valenzschwingungsbande bei 1735 cm^{-1} aufscheint, fehlt in den von KBr-Preßlingen aufgenommenen Spektren jegliche Absorptionsbande im Bereich um 1700 cm^{-1} , hingegen tritt bei 3290 cm^{-1} eine starke OH-Bande auf, ein Umstand, der auf eine schon beim Verreiben von **4** mit KBr stattfindende Hydratbildung hindeutet. Tatsächlich ist die Tendenz von **4** zur Anlagerung von Wasser so groß, daß die gelbe Substanz schon bei kurzfristigem Aufbewahren an der Luft farblos wird und daß aus einer wäßrigen Lösung von **4** das Aldehydhydrat quantitativ kristallisiert.

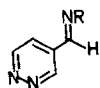
Die Stabilität des Aldehydhydrates ist offensichtlich Ausdruck des starken elektronenanziehenden Effektes des π -Mangelheterocyclus und steht im Einklang mit den von *Mathes* und *Sauermilch* beim Pyridin-4-carbaldehyd gemachten Beobachtungen⁴.

Neben den Multipletts der Pyridazinprotonen tritt im NMR-Spektrum der CDCl_3 -Lösung von **4** das Resonanzsignal des aldehydischen Protons bei 10,26 ppm auf; in D_2O -Lösung erscheint es wegen der Hydratbildung bei 6,16 ppm.

Das reaktive Verhalten von **4** entspricht weitgehend den Erwartungen für einen heteroaromatischen Aldehyd.

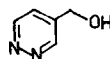
So läßt sich **4** in glatter Reaktion mit Anilin zur *Schiffschen* Base **5a**, mit Hydroxylamin zum Oxim **5b** und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum Hydrazon **5c** umsetzen. Letzteres ist nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit dem — im Zusammenhang mit den Versuchen zur SeO_2 -Oxydation von **1** — erwähnten Produkt identisch.

Das durch Umsetzung von **4** mit Thiosemicarbazid in über 90proz. Ausbeute zugängliche Thiosemicarbazon **5d** erschien uns von Interesse, einerseits weil es ein Aza-Analogon der tuberkulostatisch wirksamen Thiosemicarbazone sowohl des Pyridin-3- als auch des Pyridin-4-carbaldehyds⁵ ist, andererseits auf Grund der beobachteten Anti-Virus-Aktivität von Thiosemicarbazonen verschiedener aromatischer und heteroaromatischer Aldehyde⁶. Über die Ergebnisse einer pharmakologischen Prüfung von **5d** wird an anderer Stelle zu berichten sein.



5a-d

- 5a $R = \text{C}_6\text{H}_5$
 5b $R = \text{OH}$
 5c $R = \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)_2$
 5d $R = \text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$

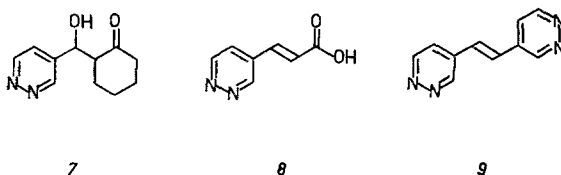


6

Bei mehrtägigem Aufbewahren einer Lösung von **4** in 25proz. wäßr. Kalilauge tritt die *Cannizzaro*-Reaktion ein: Pyridazin-4-carbonsäure und 4-Hydroxymethylpyridazin (**6**) können in 81 bzw. 79% Ausbeute isoliert werden. Über die Möglichkeit, **6** durch Reduktion von **4** mit NaBH_4 in

hoher Ausbeute darzustellen, ist von uns erst vor kurzem berichtet worden¹.

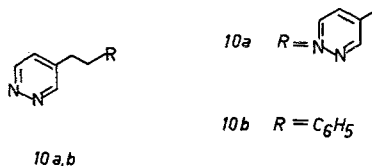
Auch Reaktionen von **4** mit CH-aciden Verbindungen wurden untersucht: Unter Verwendung von Diäthylamin als Katalysator kann **4** mit Cyclohexanon schon bei 4° zum Aldol **7** umgesetzt werden; mit Malonsäure gelingt die Kondensation beim Erwärmen in Pyridin-Lösung. Hierbei wird *trans*-3-(4'-Pyridazinyl)-acrylsäure (**8**), die schon *Mizzoni* und *Spoerri*⁷ auf anderem Weg hergestellt haben, in Form farbloser, bei 224–226° schmelzender Kristalle erhalten.



Ein überraschendes Ergebnis brachte hingegen der Versuch, **4** unter den bei der Darstellung von **2** genannten Bedingungen mit 4-Methylpyridazin (**1**) zu kondensieren.

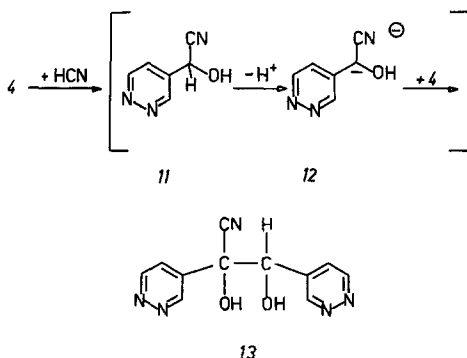
Anstelle des zu erwartenden Tetraaza-stilbens (**9**) entstand eine Substanz, bei der es sich offensichtlich um das 1,2-Bis-(4'-pyridazinyl)-äthan (**10 a**) handelt; im NMR-Spektrum scheint neben den Signalen der Pyridazinprotonen nur ein Singulett (entsprechend 4 Protonen) bei 3,10 ppm auf. Eine ähnliche chemische Verschiebung (2,95 ppm) zeigen die aliphatischen Protonen des durch katalytische Hydrierung von **2** zugänglichen 1-Phenyl-2-(4'-pyridazinyl)-äthans (**10 b**). Auch das massenspektroskopisch ermittelte Molekulargewicht (186) entspricht ebenso wie die Elementaranalyse einem Dihydroprodukt von **9**.

Ob das Auftreten von **10 a** auf einen reduzierenden Angriff von **4** auf zunächst gebildetes 1-Hydroxy-1,2-bis-(4'-pyridazinyl)-äthan bzw. **9** zurückzuführen ist, oder ob **10 a** auf einem anderen Reaktionsweg entsteht, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen, über die demnächst zu berichten sein wird.



Mit dem Ziel, das bisher nicht bekannte 2-Hydroxy-2-(4'-pyridazinyl)-acetonitril (**11**) darzustellen, haben wir **4** mit HCN zur Umsetzung gebracht. Wir erhielten dabei in nahezu 90proz. Ausbeute eine Substanz,

Schmp. 111—113°, die jedoch schon auf Grund ihres NMR-Spektrums (in d_6 -DMSO-Lösung) nicht das gewünschte Cyanhydrin von **4** sein konnte. Außer den Resonanzsignalen der Pyridazinprotonen treten Signale von drei verschiedenen Protonentypen auf: Ein Singulett bei 8,07 ppm und je ein Dublett bei 6,72 und 4,93 ppm, letztere mit einer Kopplungskonstante $J = 5$ Hz. Nach den Intensitätsverhältnissen und den Multiplizitäten der Signale und schließlich auf Grund des Umstandes, daß die Signale bei 8,07 und 6,72 ppm nach Zusatz von D_2O zur d_6 -DMSO-Lösung fehlen, während das Signal bei 5,0 ppm als Singulett erscheint, muß der neuen Substanz die Struktur **13** zukommen.



Auf die Bildung solcher — als „Aldol-Cyanhydrine“ bezeichneter — Verbindungen haben schon mehrere Autoren⁸ im Zusammenhang mit Untersuchungen der Cyanhydrinreaktion bei Pyridin-2- bzw. Pyridin-4-carbaldehyden hingewiesen. Auch werden derartige Strukturen als Zwischenprodukte der Benzoin-Reaktion postuliert⁹. Während jedoch bei den Carbaldehyden der Pyridinreihe unter bestimmten Reaktionsbedingungen auch die Cyanhydrine selbst faßbar sind⁸, gelang dies im Falle des Pyridazin-4-carbaldehyds trotz vielfältiger Versuche nicht. Daß stets ausschließlich **13** erhalten wird, dürfte auf den vergleichsweise stärkeren Elektronenzug des Pyridazinkernes zurückzuführen sein: Die Abspaltung eines Protons aus **11** und damit die Bildung des Carbanions **12**, das sich dann an **4** addiert, wird dadurch wesentlich begünstigt.

Im Massenspektrum (Tiegeltemp. $< 60^\circ$) von **13** tritt ein Ion der Masse 135 auf, das jedoch nicht als Molekülion (des einfachen Cyanhydrins **11**) interpretiert werden kann, da mit vergleichbarer Intensität auch ein Ion der Masse 124 aufscheint. Das Auftreten des Ions MZ 135 läßt sich daher nur durch einen Zerfall von **13** erklären, der so leicht vonstatten geht, daß das zu erwartende Molekülion (MZ 243) im Spektrum nicht beobachtet werden kann. Der Basispeak des Spektrums mit der Massenzahl 108 entspricht dem Auftreten von **4**.

Wird die Temperatur auf über 60° gesteigert, so kommt es zu einer merklichen Veränderung des Massenspektrums: Das Auftreten eines Peaks *MZ* 216 läßt darauf schließen, daß **13** bei dieser Temperatur im Vakuum nicht stabil ist und unter HCN-Abspaltung das Pyridazin (*MZ* 216) entsteht. Im Einklang damit steht auch die Beobachtung, daß bei mehrtägigem Aufbewahren von **13** im Vakuumtrockenschrank (70°/12 mm) eine Gewichtsabnahme festzustellen ist, die dem Verlust von 1 Mol H₂O + 1 Mol HCN entspricht.

Versuche, das uns aus anderen Gründen interessierende 2-Oxo-2-(4'-pyridazinyl)-acetonitril durch Perjodatspaltung von **13** herzustellen führten nicht zum Ziel, wir erhielten vielmehr neben **4** stets nur Pyridazin-4-carbonsäure.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen oder von CHCl₃-Lösungen mit dem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian T-60 unter Verwendung von *TMS* als innerem Standard, die der Massenspektren mit dem Varian-MAT 111. Für die Aufnahme der IR- und ¹H-NMR-Spektren danken wir Frau *M. Thimmler*, für Aufnahme und Mithilfe bei der Auswertung der Massenspektren Herrn Dr. *G. Hanel*. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Zur Dünnschicht-Chromatographie wurden selbstgestrichene Kieselgel GF₂₅₄ (Merck)-Platten verwendet. Aktivierung: 30 Min. bei 110°. Die Chromatogramme wurden mit Benzol/Methanol (1 + 1) entwickelt. Ihre Auswertung erfolgte anhand der Fluoreszenz-Löschung.

4-Styryl-pyridazin (**2**)

18,8 g (0,2 Mol) **17** und 32 g (0,3 Mol) Benzaldehyd werden nach Zusatz von 2,0 g ZnCl₂ 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf setzt man 70 ml 6*n*-HCl zu, entfernt den überschüss. Benzaldehyd durch Wasserdampfdestillation (etwa 1 Stde.) und kristallisiert den beim Erkalten der Lösung ausfallenden Niederschlag aus Wasser um; man löst ihn in Wasser, alkalisiert mit 50proz. NaOH und extrahiert erschöpfend mit CHCl₃. Nach Trocknen über Na₂SO₄ engt man die vereinigten CHCl₃-Auszüge im Vak. zur Trockene ein und destilliert den Rückstand im Schwertkolben. Das bei 150–170° (10⁻³ Torr) erhaltene Destillat erstarrt rasch zu Kristallen. Aus *THF*/Cyclohexan kristallisiert **2** in Form schwach gelber Nadeln, Schmp. 64°; Ausb. 23,3 g (64%).

C₁₂H₁₀N₂ (182,2). Ber. C 79,09, H 5,53, N 15,37.
Gef. C 79,07, H 5,48, N 15,31.

MS: 182 (*M*⁺).

IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (ν_{C=C}), 980 cm⁻¹ (δ_{CH} „out of plane“).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3: m, $\delta = 9,29$ (1); H-6: m, $\delta = 9,09$ (1); H-5, arom. H: m, $\delta = 7,47$ (6); Olefin. H: *AB*-System, $\delta_A = 7,40$, $\delta_B = 6,93$ ($J_{AB} = 17$ Hz).

1-Phenyl-2-(4'-pyridazinyl)-äthan (10 b)

364 mg (2 mMol) **2** in 50 ml Äthanol werden nach Zusatz von 50 mg 10proz. Palladium-Kohle-Katalysator (Merck) bis zur Sättigung in H_2 -Atmosphäre geschüttelt (Verbrauch 41 ml H_2 , red. auf Normalbedingungen). Nach Abfiltrieren des Katalysators engt man im Vak. zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus *THF*/Cyclohexan um. Farblose Nadeln, Schmp. $67\text{--}68^\circ$, Ausb. 320 mg (87%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (184,2). Ber. C 78,23, H 6,56, N 15,20.

Gef. C 78,12, H 6,49, N 15,14.

MS: 184 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3, H-6: m, $\delta = 8,90$ (2); H-5, arom. H: m, $\delta = 7,20$ (6); aliph. H: s, $\delta = 2,95$ (4).

Pyridazin-4-carbaldehyd (4)

Einer Lösung von 18,2 g (0,1 Mol) **2** in 300 ml Dioxan und 100 ml Wasser setzt man unter kräftigem Rühren 40 mg OsO_4 zu. Danach wird die nunmehr braun gefärbte Lösung unter ständigem Rühren und Durchleiten von N_2 innerhalb von 5 Stdn. portionsweise mit 42,8 g (0,2 Mol) NaJO_4 versetzt. Nach Beendigung der NaJO_4 -Zugabe wird filtriert und das Filtrat im Vak. zur Trockene gebracht. Bei Sublimation des Rückstandes (70° , 10^{-3} Torr) erhält man leuchtend gelb gefärbte Prismen, Schmp. $90\text{--}91^\circ$; Ausb. 9,4 g (87%). Unter N_2 kann **4** längere Zeit unzersetzt gelagert werden, während an der Luft nach wenigen Tagen Braunfärbung eintritt.

$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$ (108,1). Ber. N 25,92. Gef. N 25,33%.

MS: 108 (M^+).

IR (CHCl_3): 1735 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

IR (KBr): 3290 cm^{-1} (ν_{OH}). (Das Spektrum ist identisch mit dem des Aldehydhydrates.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): HCO : s, $\delta = 10,26$ (1); H-3, H-6: m, $\delta = 9,73$ (2); H-5: m, $\delta = 7,90$ (1).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): H-3, H-6: m, $\delta = 9,30$ (2); H-5: m, $\delta = 7,93$ (1); HC(OD)_2 : s, $\delta = 6,16$ (1).

Aus einer gesätt. wäßr. Lösung von **4** kristallisiert bei mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank das Aldehyd-Hydrat in Form farbloser Prismen aus; Ausb.: quantitativ.

Oxim von 4 (5 b; $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$)

1,08 g (10 mMol) **4** werden mit 0,70 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 0,82 g Na-acetat 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank isoliert man farblose Prismen, die nach Umkristallisieren aus Wasser und anschließend aus Methanol bei $173\text{--}175^\circ$ schmelzen; Ausb. 1,01 g (82%).

* Der zu niedrige Stickstoffwert ist auf die ausgeprägte Tendenz von **4** zur Hydratbildung zurückzuführen.

IR (KBr): 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): OH: s, $\delta = 12,30$ (1); H-3: m, $\delta = 9,50$ (1); H-6: m, $\delta = 9,35$ (1); NCH: s, $\delta = 8,30$ (1); H-5: m, $\delta = 7,87$ (1).

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 4 (5 c)

Aus 500 mg 4 nach ¹⁰. Ockerfarbene kleine Kristalle; Schmp. 296—299°, Ausb. quantitativ. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_4$ (288,2).

MS: 288 (M^+).

IR (KBr): 1625 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$).

Thiosemicarbazon von 4 (5 d)

Eine Lösung von 1,08 g (10 mMol) 4 in 20 ml Wasser wird mit einer Lösung von 0,91 g (10 mMol) Thiosemicarbazid in 40 ml Wasser tropfenweise versetzt. Nach 30 Min. isoliert man farblose Kristalle; Schmp. 239—242°, Ausb. 1,91 g (92%).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{S} \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$. Ber. C 34,60, H 4,84, N 33,63.

Gef. C 34,85, H 4,86, N 33,86.

Gewichtsverlust beim Trocknen (6 Stdn. 150°/12 mm): 12,5%. Ber. für 1,5 Mol H_2O : 13,0%.

IR (KBr): 1640 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): NH: s, $\delta = 11,97$ (1); H-3: m, $\delta = 9,81$ (1); H-6: m, $\delta = 9,35$ (1); NH_2 : s (breit), $\delta = 8,50$ (2); NCH: s, $\delta = 8,13$ (1); H-5: m, $\delta = 8,03$ (1).

(4-Pyridazinyl)-N-phenyl-azomethin (5 a)

Zu 930 mg (10 mMol) Anilin werden unter Rühren 1,08 g (10 mMol) 4 portionsweise zugesetzt. Nach 1 Stde. Erwärmen auf 80° läßt man erkalten und bringt das gelbe Öl mit Petroläther (*P.Ä.*, 50—75°) zur Kristallisation. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 81—82° (aus *P.Ä.*); Ausb. 1,21 g (66%). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$ (183,2).

MS: 183 (M^+).

IR (KBr): 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3: m, $\delta = 9,67$ (1); H-6: m, $\delta = 9,37$ (1); NCH: s, $\delta = 8,54$ (1); H-5: m, $\delta = 7,92$ (1); arom. H: m, $\delta = 7,37$ (5).

Cannizzaro-Reaktion von 4

500 mg 4 in 5 ml Wasser werden mit einer Lösung von 0,5 g KOH in 15 ml Wasser versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Einstellen der Lösung mit 2*n*-HCl auf pH = 7 engt man im Vak. zur Trockene ein und extrahiert den Rückstand mehrfach mit CH_2Cl_2 . Nach Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Benzol erhält man farblose Kristalle, Schmp. 80—81°; Ausb. 200 mg (79%). Die Substanz ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit authent. 4-Hydroxymethyl-pyridazin¹ (6) identisch.

Der Extraktionsrückstand wird in 10 ml Wasser gelöst und mit 0,1*n*-HCl auf pH = 2,5 gebracht. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank werden 235 mg (82%) farblose Kristalle, Schmp. 233—236° isoliert. Nach dem IR-Spektrum identisch mit Pyridazin-4-carbonsäure¹¹.

trans-3-(4'-Pyridazinyl)-acrylsäure (8)⁷

1,08 g (10 mMol) **4** und 1,04 g (10 mMol) Malonsäure in 1 ml Pyridin werden unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. auf 70–80° erwärmt. Nach dem Erkalten löst man den Niederschlag in 2*n*-NaOH, versetzt die Lösung mit Aktivkohle und erwärmt. Die klar filtrierte Lösung wird mit 2*n*-HCl auf pH = 2 gebracht und auf Eis gestellt; farblose Kristalle, Schmp. 224–226° (Lit.-Schmp.⁷: 224–225°), Ausb. 670 mg (45%). C₇H₆N₂O₂ (150,1).

MS: 150 (M⁺).

IR (KBr): 2450 cm⁻¹ (ν_{OH}), 1695 cm⁻¹ (ν_{C=O}), 1645 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

¹H-NMR (d₆-DMSO): H-3: m, δ = 9,32 (1); H-6: m, δ = 9,09 (1); H-5: m, δ = 7,77 (1); olef. H: AB-System, δ_A = 7,47, δ_B = 6,87 (2) (*J*_{AB} = 16 Hz).

(2-Oxo-cyclohexyl)-(4'-pyridazinyl)-carbinol (7)

Eine unter Erwärmen bereitete Lösung von 1,08 g (10 mMol) **4** und 2 ml Cyclohexanon in 2 ml Äthanol wird nach Abkühlen auf 4°C mit 0,2 ml Diäthylamin versetzt und hierauf mehrere Tage im Eisschrank belassen. Danach versetzt man mit soviel Äther, daß eben eine Trübung bestehen bleibt und stellt auf Eis. Durch Umkristallisieren aus wenig Äthanol (Aktivkohle) erhält man farblose Kristalle, Schmp. 149–152°, Ausb. 1,63 g (79%). C₁₁H₁₄N₂O₂ (206,3).

MS: 206 (M⁺).

IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (ν_{OH}), 1718 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

¹H-NMR (d₆-DMSO): H-3, H-6: m, δ = 9,06 (2); H-5: m, δ = 7,50 (1); OH: d, δ = 5,48 (1) (*J* = 5 Hz); O—C—H: dd, δ = 5,06 (1) (*J* = 5 Hz); Cyclohexan-H: m, δ = 2,70 (1), m, δ = 2,23 (2), m, δ = 1,70 (6).

1,2-Bis-(4'-pyridazinyl)-äthan (10 a)

2,16 g (20 mMol) **4** und 3,76 g (40 mMol) **1** werden nach Zusatz von 0,2 g ZnCl₂ 2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit 20 ml 2*n*-NaOH und extrahiert erschöpfend mit CHCl₃. Die mit Na₂SO₄ getrockneten CHCl₃-Auszüge werden im Vak. zur Trockene gebracht. Nachdem man durch Destillation (30°, 10⁻³ Torr) überschüssiges **1** entfernt hat, kristallisiert man den Rückstand aus Benzol um. Gelbe Spieße, Schmp. 140–141°, Ausb. 0,92 g (25%).

C₁₀H₁₀N₄ (186,2). Ber. C 64,51, H 5,42, N 30,09.

Gef. C 64,48, H 5,49, N 30,12.

MS: 186 (M⁺).

IR (KBr): 1597 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): H-3, H-3', H-6, H-6': m, δ = 8,90 (4); H-5, H-5': m, δ = 7,37 (2); aliph. H: s, δ = 3,10 (4).

2,3-Dihydroxy-2,3-bis-(4'-pyridazinyl)-propionitril (13)

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2,16 g (20 mMol) **4** in 10,5 ml 2*n*-HCl tropft man unter kräftigem Rühren eine Lösung von 1,30 g (20 mMol) KCN in 15 ml Wasser. Nach 2 Stdn. saugt man ab, wäscht den Niederschlag

mit Wasser und trocknet im Vakuumexsiccator. Farblose Kristalle; Schmp. 111—113° (Zers.), Ausb. 2,30 g (88%).

Übersteigt der pH-Wert der Lösung 6, so werden stets nur verfärbte Produkte erhalten. Eine nachträgliche Reinigung von **13** ist dann nicht mehr durchführbar.

$C_{11}H_9N_5O_2 \cdot H_2O$ (261,2). Ber. C 50,58, H 4,25, N 26,80.

Gef. C 50,15, H 4,37, N 26,70.

Gewichtsverlust beim Trocknen (6 Tage, 70°/12 mm): 17,04%. Berechnet für den Verlust von 1 H_2O + 1 HCN: 17,24%.

MS (Tiegeltemp. < 60°): Kein Molekülion, 135, 124, 108; (Tiegeltemp. > 60°): Kein Molekülion, 216.

IR (KBr): 3100 cm^{-1} , 3450 cm^{-1} (ν_{OH}).

1H -NMR (d_6 -DMSO): H-3, H-3', H-6, H-6': m, δ = 9,27 (4); NC-COH: s, δ = 8,07 (1); H-5, H-5': m, δ = 7,73 (2); OH: d, δ = 6,72 (1) (J = 5 Hz); aliph. H: d, δ = 4,93 (1) (J = 5 Hz).

Perjodatspaltung von **13**

Eine Suspension von 261 mg (1 mMol) **13** in 15 ml Wasser wird unter Durchleiten von N_2 und heftigem Rühren innerhalb von 2 Stdn. mit 214 mg (1 mMol) $NaJO_4$ versetzt. Dann saugt man ab, wäscht den Rückstand mit Wasser und trocknet im Vak.-Exsiccator. Farblose Kristalle, Schmp. 236—238°, Ausb. 98 mg (79%). Nach Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Pyridazin-4-carbonsäure¹¹.

Filtrat und Waschflüssigkeit werden im Vak. zur Trockene gebracht; der Rückstand wird bei 70° und 10^{-3} Torr sublimiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 90—91°, Ausb. 50 mg (46%). Nach Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit **4**.

Literatur

¹ 2. Mitt.: G. Heinisch, Mh. Chem. **104**, 1354 (1973).

² Zu Pyrazin-carbaldehyd vgl. H. Rutner und P. E. Spoerri, J. Org. Chem. **28**, 1898 (1963); A. Hirschberg und D. P. Smith, J. Heterocycl. Chem. **3**, 103 (1966); zu Pyrimidin-2-carbaldehyd vgl. V. P. Mamaev und E. A. Gracheva, Khim. Geterosikl. Soedin. **1969**, 1086; Chem. Abstr. **72**, 121 474; zu Pyrimidin-4-carbaldehyd vgl. H. Bredereck, R. Sell und F. Effenberger, Chem. Ber. **97**, 3407 (1964); J. L. Wong, M. S. Brown und H. Rapoport, J. Org. Chem. **30**, 2398 (1965); zu Pyrimidin-5-carbaldehyd vgl. H. Bredereck, G. Simchen, A. Santos und H. Wagner, Angew. Chem. internat. Ed. **5**, 671 (1966); H. Bredereck, G. Simchen, H. Wagner und A. Santos, Ann. Chem. **766**, 73 (1972).

³ M. Kumagai, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 489 (1960), Chem. Abstr. **55**, 6487.

⁴ W. Mathes und W. Sauermilch, Chem. Ber. **85**, 1008 (1952).

⁵ G. Erhart und H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. IV, S. 162. Weinheim: Verlag Chemie. 1972.

⁶ Ibid. Bd. V, S. 327.

⁷ R. Mizzoni und P. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2201 (1954).

⁸ *W. Sauermilch* und *A. Wolf*, Arch. Pharm. **292**, 38 (1959); *W. Mathes* und *W. Sauermilch*, Chem. Ber. **89**, 1515 (1956); *F. Zymalkowski* und *W. Schauer*, Arch. Pharm. **290**, 267 (1957).

⁹ *P. Sykes*, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, 3. Aufl., S. 195. Weinheim: Verlag Chemie. 1967.

¹⁰ *H. Standinger*, Anleitung zur organischen qualitativen Analyse, 7. Aufl., S. 206. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1968.

¹¹ *G. Heinisch*, Mh. Chem. **104**, 953 (1973).