

Heinrich Heydt, Philipp Eisenbarth, Karin Feith und Manfred Regitz*

Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Straße,
D-6750 Kaiserslautern, West Germany
Eingegangen am 18 Dezember 1984

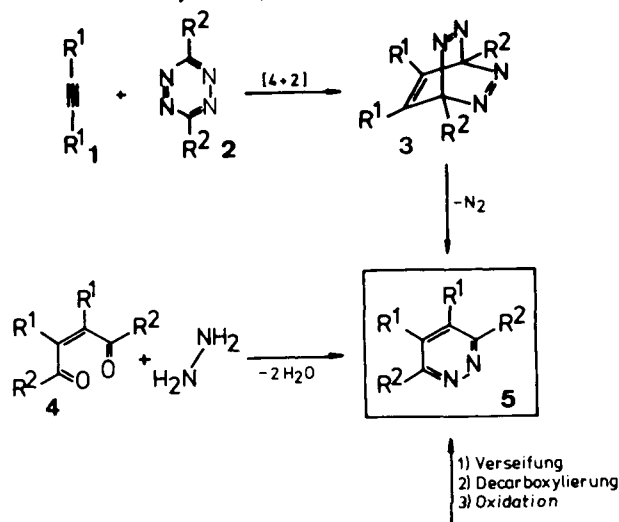
Diaminocyclopropenylumsalze (**14a,b**) reagieren in Dichloromethan mit den phosphorylierten Diazomethanen **15a-e** in Gegenwart von Ethyl-diisopropylamin bzw. 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en spezifisch zu den 4,5-Diaminopyridazinen **16a-f**. Aus dem Salz **14c** und den Diazomethylverbindungen **15a,c,d** sowie **f-k** in Dichlormethan im Beisein der bicyclischen Base bilden sich dagegen die 3,4-Diaminopyridazine **17a-i**. In mechanistischer Hinsicht ist die Bildung intermediär auftretender (Diazomethyl)cyclopropene (**14a,b** + **15** → **18**) bzw. (**14c** + **15** → **19**) im Sinne der elektrophilen Diazoalkansubstitution zu interpretieren; weder **18**, noch **19** lassen sich isolieren, sondern gehen eine rasche [1,5]-Cyclisierung zu den Betainen **20** bzw. **21** ein, die abschließend durch Öffnung der Brückenbindung zu den Pyridazinen **16** bzw. **17** isomerisieren.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 385 (1986).

Pyridazine haben Bedeutung als pharmakologische Wirkstoffe erlangt [2]; ihren verallgemeinerungsfähigen Synthesen [3,4] liegen drei Aufbauprinzipien zugrunde:

1) Die [4 + 2]-Cycloaddition von 1,2,4,5-Tetrazinen **2** an Alkine **1**, die über die nicht faßbaren Addukte **3** zu den Pyridazinen **5** führt. Verwendet man Alkene anstelle von Alkinen, so müssen die dabei gebildeten Dihydropyridazine noch oxidiert werden. Akzeptorsubstituenten in **2** und Donorsubstituenten in **1** bzw. den Alkenen begünstigen zumindest die einleitende Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

2) Die Kondensationsreaktion von ungesättigten 1,4-Diketonen **4** mit Hydrazin, die unmittelbar zum Ziel führt.

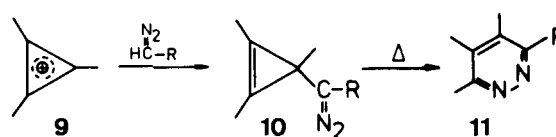


Formel 1

Geht man dagegen von 1,4-Diketonen aus, so müssen die zunächst gebildeten 4,5-Dihydropyridazine wie zuvor noch zu **5** dehydriert werden.

3) Die [4 + 2]-Cycloaddition zwischen 1,3-Dienen **6** und Azoverbindungen wie etwa Azodicarbonsäureestern **7**, die die 1,2-Dihydropyridazine **8** liefert. Verseifung, Decarboxylierung sowie Dehydrierung machen erneut die Schlüsselsubstanzen zugänglich.

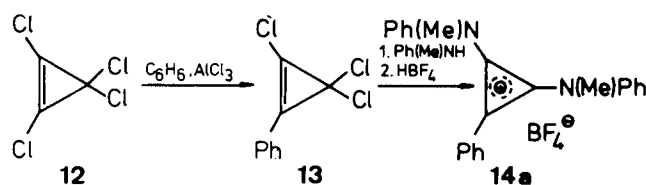
In den letzten Jahren ist nun ein weiterer, recht universeller Zugang zu Pyridazinen bekannt geworden: In dessen Mittelpunkt stehen 3-Diazomethyl-1,2-cyclopropene (**10**) von denen an einigen wenigen Beispielen gezeigt wurde, daß sie zu **11** isomerisieren können [5]. Da uns mit der elektrophilen Diazoalkansubstitution von Diazomethylverbindungen durch Cyclopropenylumkationen ein allgemein anwendbares Verfahren für die Synthese von **10** zur Verfügung steht [6], haben wir die thermische Isomerisierung zu **11** intensiv untersucht [7,8,9].



Formel 2

In der vorliegenden Arbeit setzen wir uns nun mit der Synthese von Diaminopyridazinen aus Diaminocyclopropenylumsalzen und Diazomethylverbindungen gemäß **9** → **10** → **11** auseinander.

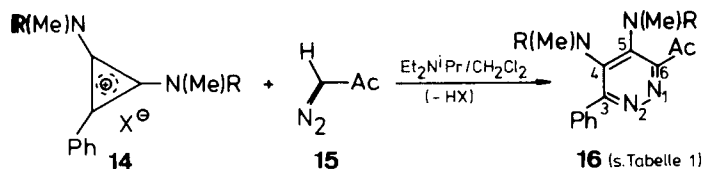
Ausgangsverbindungen dieser Untersuchung sind die Diaminocyclopropenylumsalze **14a-c**. Zu **14a** gelangt man von Tetrachlorocyclopropen (**12**) ausgehend, durch Phenylierung unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit Benzol und anschließenden nukleophilen Halogensaustausch an **13** mit *N*-Methylanilin. Die Cyclopropenylumsalze **14b** und **c** sind literaturbekannt.



Formel 3

Korrekte analytische und spektroskopische Daten (s. experimenteller Teil) bestätigen die Konstitution von **14a**; hervorgehoben sei, daß in dessen ^1H -NMR-Spektrum - ebenso wie auch bei **14b** - eine Rotationsbehinderung um die Dreiring-Kohlenstoff/Amin-Stickstoff-Bindung an den breiten, aufgespaltenen Signalen für die *N*-Methylwasserstoffe zu erkennen ist [10]. Dies zeigt, daß auch in diesem Aminocyclopropenylumsalz der Stickstoff partiell positiven Charakter besitzt.

Die Umsetzung der Diaminocyclopropenylumsalze **14a** und **b** mit den phosphorylierten Diazomethanen **15a-e** in Methylchlorid in Gegenwart von Ethyl-diisopropylamin liefert spezifisch die 4,5-Diaminopyridazine **16a-f** (41-68%; Ausnahme **16b**: 16% [11]). Im Rahmen der üblichen analytischen Methoden, konnten Pyridazine mit isomerer Konstitution gemäß **17** oder **23** nicht nachgewiesen werden (s. hierzu auch den später abgehandelten Reaktionsablauf).



14	a	b	15	a	b	c	d
R	Ph	Me	Ac	POPh ₂	PO ^t Bu ₂	PO(OMe)Ph	PO(OMe) ₂
X	BF ₄ ⁻	ClO ₄ ⁻	e	PO(OEt) ₂			

Formel 4

Die Phosphorylgruppe an C-6 von **16a-e** läßt sich zum einen am Auftreten der charakteristischen PO-Absorption (1161-1268 cm^{-1}) im IR-Spektrum und zum anderen durch die Absorption der an den Phosphor gebundenen Reste im ^1H -NMR-Spektrum erkennen (s. Tabelle 1). Für die ^1H -NMR-spektroskopische Zuordnung der *N*-Methylaminosubstituenten an C-4 bzw. C-5 werden als Vergleichsdaten entsprechende Absorptionen konstitutionell abgesicherter 3,4,5-Tris(*N*-methylanilino)pyridazine herangezogen. So fehlt bei **16a-e** eine Absorption im Bereich von $\delta = 3.44$ -3.49, die für einen C-3 gebundenen *N*-Methylanilino- rest typisch ist [9]. Dagegen beobachtet man für Methylgruppen der Aminosubstituenten an C-4 bzw. C-5 Resonanzen zwischen $\delta = 2.42$ -2.44 sowie $\delta = 2.88$ -2.97 (s. Tabelle 1), die in sehr guter Übereinstimmung mit entsprechenden Werten der zuvor erwähnten Referenzsubstanzen stehen. Die Tieffeldverschiebung der Methylprotonen des 5-ständigen Substituenten erklärt sich aus der Nachbarschaft zum Akzeptorrest an C-6. Analoge Überlegungen führen zur Zuordnung der *N*-Dimethylaminoreste von **16f** (s. Tabelle 1).

In den modellhaft für **16d** und **16f** gemessenen ^{13}C -NMR-Spektren erscheinen die vier Kohlenstoffatome des Pyridazingerüsts bei $\delta = 142.47$ -162.15 (s. Tabelle 2). Bei tiefstem Feld ist der dem Ringstickstoff N-2 benachbarte Kohlenstoff C-3 zu erkennen, der keine Kopplung mehr mit dem Phosphoryl-substituenten erfährt. Die große $^1\text{J}_{\text{P,C}}$ -Kopplung (**16d**: 222.5 Hz; **16f**: 128.0 Hz) legt eindeutig den Ringkohlenstoff C-6 fest. Bei vergleichsweise hohem Feld erscheinen die Ringkohlenstoffatome C-4 und C-5; die Signale sind jeweils durch Kopplungen mit dem Phosphor zu Dubletts aufgespalten [12].

Ebenfalls spezifisch, jedoch unter Bildung der zu **16** isomeren Pyridazinen **17a-i**, verlaufen die Umsetzungen von **14c** mit den phosphorylierten sowie den carbonylierten Diazoverbindungen **14a,c,d** bzw. **15f-j** (17-72 bzw. 51-94%); auch hier konnten keine Konstitutionsisomeren gemäß **16** oder **23** nachgewiesen werden [13]. Dies gilt auch für die Umsetzung mit 4-Nitrophenyl-diazomethan (**15k**), die zur Bildung von **17i** führt.

Tabelle 1

IR- und ^1H -NMR-Daten der 4,5-Diaminopyridazine **16a-f**

16	R	Pyridazin Ac	IR (KBr) (cm^{-1}) P=O	^1H -NMR (Deuterochloroform) (δ in ppm, J in Hz)		
				4- $\text{H}_3\text{C-N}$ [b]	5- $\text{H}_3\text{C-N}$ [b]	Substituent an C-6 [a]
a	Ph	POPh ₂	1185, 1203	2.44	2.90	—
b	Ph	PO- <i>t</i> -Bu ₂	1161	2.42	2.88	1.36 (d, $^3\text{J}_{\text{P,H}} = 14.1$, PCCH_3)
c	Ph	PO(OMe)Ph	1235	2.32	2.88	4.00 (d, $^3\text{J}_{\text{P,H}} = 11.1$, POCH_3)
d	Ph	PO(OMe) ₂	1250, 1268	2.37	2.97	3.84 (d, $^3\text{J}_{\text{P,H}} = 11.2$, POCH_3)
e	Ph	PO(OEt) ₂	1245, 1268	2.37	2.97	1.21 (t, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7.0$, $\text{POCH}_2\text{-CH}_3$) 4.27 (m, POCH_2CH_3)
f	Me	POPh ₂	1190	2.55	2.72	—

[a] Aromatische Wasserstoffe sind nicht berücksichtigt. [b] Jeweils Singulett.

Tabelle 2
¹³C-NMR-Daten der Diaminopyridazine **16d,f** sowie **17c,d** und **g**

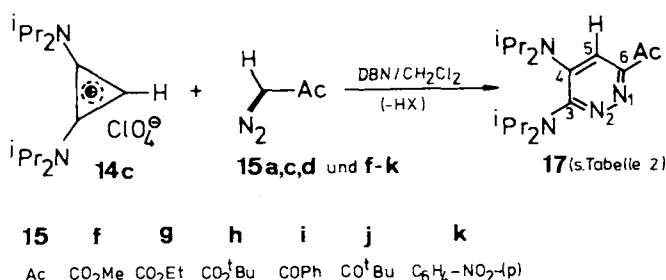
Pyridazin	C-3	C-4	¹³ C-NMR (Deuteriochloroform) (δ in ppm, J in Hz)		C-6	weitere Signale [a]
			C-5			
16d	162.15	142.47 [b] (d, J = 9.9) [c]			155.09 (d, ¹ J _{P,C} = 222.5)	37.91, 39.24 (N-CH ₃), 54.28 (d, ² J _{P,C} = 4.9, POCH ₃)
16f	159.30	145.28 (d, J = 7.4) [c] 149.28 (d, J = 13.4) [c]			155.97 (d, ¹ J _{P,C} = 128.0)	42.09, 42.23 (N-CH ₃),
17c	158.70	138.36 (d, ³ J _{C,P} = 11.9)	125.16 (d, d, ² J _{C,P} = 23.8, ¹ J _{C,H} = 165.0)		145.28 (d, ¹ J _{P,C} = 224.8)	21.26, 21.28 (N-CHCH ₃), 47.75, 47.84 (N-CHCH ₃), 53.71 (d, ² J _{P,C} = 6.0, POCH ₃)
17d	159.62	137.44	124.06 (d, ¹ J _{C,H} = 164.1)		143.62	21.05, 21.62 (N-CHCH ₃), 47.61, 47.91 (N-CHCH ₃), 52.61 (CO ₂ CH ₃), 166.27 (CO ₂ CH ₃)
17g	159.65	138.66	123.95 (d, ¹ J _{C,H} = 163.3)		151.29	21.29, 21.88 (N-CHCH ₃), 48.16, 48.41 (N-CHCH ₃), 192.95 (COC ₆ H ₅)

[a] Signale für Phenyl-Kohlenstoffatome sind nicht aufgeführt. [b] Der zweite heteroaromatische Kohlenstoff wird durch die Absorption der Anilino-
 noreste überlagert und kann nicht zugeordnet werden. [c] Da ²J_{P,C}-Kopplungen in ihrer Größe stark variieren können, werden weder Kopplun-
 gen noch chemische Verschiebungen zugeordnet.

Tabelle 3
 IR- und ¹H-NMR-Daten der 3,4-Diaminopyridazine **17a-i**

Pyridazin	IR (KBr) (cm ⁻¹)		¹ H-NMR (Deuteriochloroform) (δ in ppm, J in Hz)			Substituent an C-6 [a]
17 Ac	PO	CO	3-H ₃ C-CH-N/3-H ₃ C-CH-N	4-H ₃ C-CH-N/4-H ₃ C-CH	5-H	
a POPh ₂	1220	—	1.26 (d) [b]/4.27 (mc) [c]	1.19 (d) [b]/4.27 (mc) [c]	7.80 (d, ³ J _{P,H} = 6.9)	—
b PO(OMe)Ph	1225	—	1.25 (d) [b]/4.20 (mc) [c]	1.13 (d) [b]/4.20 (mc) [c]	7.60 (d, ³ J _{P,H} = 8.4)	3.80 (d, ³ J _{P,H} = 12.0, POCH ₃)
c PO(OMe) ₂	1260	—	1.30 (d) [b]/4.20 (mc) [c]	1.18 (d) [b]/4.20 (mc) [c]	7.45 (d, ³ J _{P,H} = 7.5)	3.90 (d, ³ J _{P,H} = 12.0, POCH ₃)
d CO ₂ Me	—	1720 [d]	1.32 (d) [b]/4.47 (h) [b]	1.15 (d) [b]/3.93 (h) [b]	7.65 (s)	3.95 (d, CO ₂ CH ₃)
e CO ₂ Et	—	1710 [d]	1.32 (d) [b]/4.20-4.60 (m) [e]	1.17 (d) [b]/3.97 (h) [b]	7.65 (s)	1.43 (t, ³ J _{H,H} = 6.9, CO ₂ CH ₂ CH ₃) 4.20-4.60 (m, CO ₂ CH ₂ CH ₃) [e]
f CO ₂ - <i>t</i> -Bu	—	1705 [d]	1.29 (d) [b]/4.20 (mc) [c]	1.13 (d) [b]/4.20 (mc) [c]	7.62 (s)	1.60 (s, CO ₂ CCH ₃)
g CPh	—	1650	1.30 (d) [b]/4.45 (h) [b]	1.13 (d) [b]/4.00 (h) [b]	7.73 (s)	—
h CO- <i>t</i> -Bu	—	1670	1.33 (d) [b]/4.23 (mc) [c]	1.20 (d) [b]/4.23 (mc) [c]	7.53 (s)	1.53 (s, COCCCH ₃)
i C ₆ H ₄ -NO ₂ -(4)	—	—	1.30 (d) [b]/4.27 (mc) [c]	1.23 (d) [b]/4.27 (mc) [c]	7.33 (s)	—

[a] Aromatische Wasserstoffe bleiben unberücksichtigt. [b] ³J_{H,H} ist jeweils 6.6 Hz. [c] Entsteht durch Überlagerung der beiden Methinheptetts.
 [d] Film. [e] Überlagerung der Signale von CH₃CHN und CO₂CH₂CH₃.



Formel 5

In den IR-Spektren von **17a-c** erkennt man typische PO-Absorptionen bei 1220-1260 cm⁻¹; die Pyridazine **17d-h** sind durch Carbonylfrequenzen im Bereich von 1650-1720 cm⁻¹ gekennzeichnet (s. Tabelle 3).

In den ¹H-NMR-Spektren von **17a-i** erkennt man den Pyridazinwasserstoff im aromatischen Bereich bei δ = 7.33-7.80 ppm. Für **17a-c** ist das Signal aufgrund der Phosphorkopplung mit 6.9-8.4 Hz aufgespalten; die Größe dieser Kopplungskonstanten läßt die Nachbarschaft von Phosphorylsubstituent und Pyridazinwasserstoff erkennen [14]. Für die Diisopropylaminoreste an C-3 und C-4 gelten

bezüglich der Zuordnung der Methyl- und Methin-Protonen die gleichen Überlegungen wie für die Aminosubstituenten von **16a-f**. Sowohl die Methylprotonen ($\delta = 1.25-1.33$) wie auch die Methinprotonen ($\delta = 4.20-4.45$) der 3-Aminoreste erscheinen bei tiefstem Feld, was auf die Elektronegativität von N-2 sowie den Akzeptorcharakter des 6-ständigen Substituenten zurückzuführen ist. Da sich beide Effekte auf die 4-Diisopropylaminogruppen von **17a-i** kaum oder garnicht auswirken, sind die entsprechenden Signale hochfeldverschoben (Methylwasserstoff: $\delta = 1.13-1.23$; Methinwasserstoff: $\delta = 3.93-4.27$). Diese Absorptionen harmonisieren sehr gut mit denen von Pyridazinen, denen der 3-Aminosubstituent fehlt (**17 t-Bu** statt 3-*i*-Pr₂N- und 5-H [9]). Die Signale für die Phosphoryl- und Acylreste an C-6 erscheinen im üblichen Bereich (s. Tabelle 3).

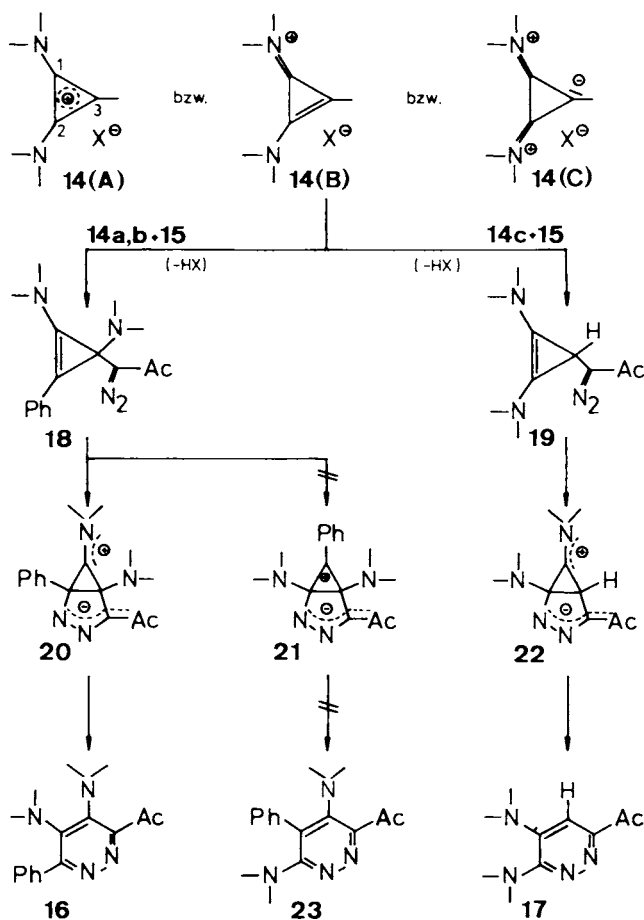
Die ¹³C-NMR-Spektren, die beispielhaft von **17c,d** und **g** aufgenommen wurden, lassen vier aromatische Ringkohlenstoffatom im Bereich von $\delta = 137.44-159.65$ erkennen. Bei tiefstem Feld erscheint C-3 ($\delta = 158.70-159.65$), wobei im Falle von **17c** keine Aufspaltung durch den Phosphor beobachtet wird. Bei höherem Feld ($\delta = 143.62-151.29$) treten die Absorptionen von C-6 auf. Hier gibt sich der

Phosphorylrest von **17c** durch eine ¹J_{P,C}-Kopplung von 224.8 Hz zu erkennen. Die Ringkohlenstoff C-4 ($\delta = 137.44-138.66$) und C-5 ($\delta = 123.95-125.16$) erfahren die geringste Entschirmung (s. Tabelle 2); letzterer läßt sich eindeutig aufgrund der ¹J_{C,H} Kopplung von 163.3-165.0 Hz zuordnen. Im Falle von **14c** ergibt sich daraus zwangsläufig die Zuordnung der geminalen und vicinalen J_{P,C}-Kopplung mit 23.8 bzw. 11.9 Hz. Die Resonanzen der Aminreste und Acceptorgruppen liegen im üblichen Bereich (s. Tabelle 2) und bedürfen keiner Kommentierung.

Berücksichtigt man den Donorcharakter von Aminosubstituenten, so kann dies den Charakter von Cyclopropenylumverbindungen [**14(A)**] stark beeinflussen, so daß die elektrophilen Eigenschaften des Dreirings verlorengehen [**14(B)**] oder gar durch nukleophiles Verhalten ersetzt werden [**14(C)**] [15,16]. Aus der Umsetzung von **14b** mit Malodinitril [17] bzw. Cyanamid [18] weiß man, daß ein ladungskontrollierter Angriff von Nukleophilen an C-1 bzw. C-2 erfolgt.

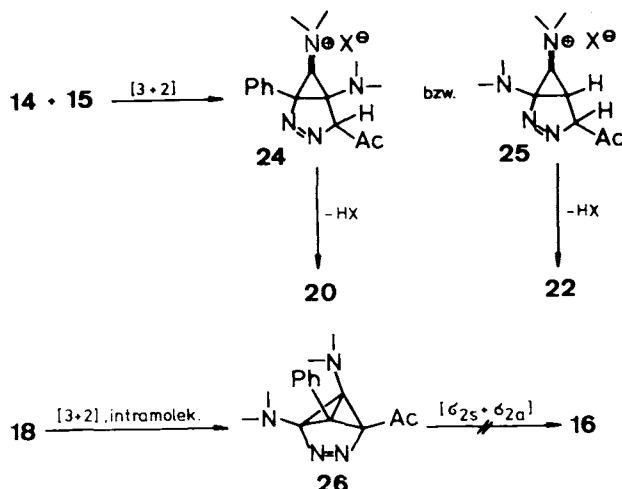
Für die Reaktion **14a,b + 15** nehmen wir an, daß im geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt elektrophile Diazoalkansubstitution [6] an C-1 bzw. C-2 zu **18** stattfindet, der sich eine rasche [1,5]-Cyclisierung zum Betain **20** anschließt, so daß die (Diazomethyl)cyclopropene nicht isoliert werden können. Im Betain **20** sind sowohl positive als auch negative Ladung durch geeignete Substituenten stabilisiert, so daß wir den alternativen Cyclisierungsschritt **18** → **21**, der letztlich die 3,5-Diaminopyridazine **23** liefern müßte, ausschließen. Auch wenn im Aminocyclopropenyl-/Aminoalkylation-System das cyclische Kation um etwa 140 kJ/mol⁻¹ stabiler als das offenkettige Isomer ist [19], so dürfte die treibende Kraft der abschließenden Ringöffnung **20** → **16**, in der Aromatisierung des Systems zu suchen sein. Aufgrund unserer experimentellen Ergebnisse scheidet ein primärer Angriff von **15** an C-3 von **14a** und **b**, der über die Zwischenstufen **19** und **22** zu den 3,4-Diaminopyridazinen **17** (Ph statt H) führt, aus.

Im Gegensatz zu **14a** und **b** erfolgt mit **14c** und **15** die primäre Reaktion an C-3 unter Bildung der (Diazomethyl)cyclopropene **19**. Auch in diesem Falle folgt eine schnelle [1,5]-Cyclisierung zum Betain **22** mit abschließender Aromatisierung zu **17**, so daß auch hier kein Diazoinintermediat isoliert werden kann. Die einleitende Bildung von **19** mag überraschen, da sie einer ladungskontrollierten Reaktion von **15** mit **14c** widerspricht. Man erwartet vielmehr den Angriff von Elektrophilen an C-3 [20, 21] und nicht den von **15** mit nukleophilem Kohlenstoff. Hier dominiert offenbar der sterische Einfluß der beiden Diisopropylaminogruppen an C-1 und C-2 über den elektronischen Effekt gemäß **14(C)** und erzwingt die Reaktionsfolge **14c** → **19** → **22** → **17**. Diazomethan und Diazathan reagieren mit dem gleichen Diaminocyclopropenyl-



Formel 6

liumsalz völlig analog, d.h. zu Pyridazinen der Konstitution **17** (H bzw. Me anstatt Ac) [22].



Grundsätzlich können die betainartigen Zwischenstufen **20** bzw. **22** auch durch [3+2]-Cycloaddition der Diazoverbindungen **15** an die Cyclopropenylumsalze **14** entstehen, wenn die Salze **24** bzw. **25** noch HX-Abspaltung eingehen. Gegen diese Vorstellung sprechen zahlreiche Beispiele erfolgreicher elektrophiler Diazoalkansubstitutionen mit Cyclopropenylumsalzen an **15**.

Schließlich ist als mechanistische Alternative zu den Isomerisierungsschritten **18** → **16** bzw. **19** → **17** noch die intramolekulare [3+2]-Cycloaddition etwa von **18** zu diskutieren, die die Bildung von Diazabenzvalenen (**26**, analog für **19**) zur Folge hätte. Dem stehen nicht nur Ringspannungsgründe entgegen sondern auch die nur wenig wahrscheinliche thermisch erlaubte $[\sigma_{2s} + \sigma_{2a}]$ -Ringöffnung [23] zu Pyridazinen mit trans-Doppelbindung [24].

EXPERIMENTELLER TEIL

Die nachstehend aufgeführten Daten wurden folgendermaßen erhalten: Schmelzpunkte: Mettler-FP 5 (Aufheizrate 3°/min, unkorrigiert, Elementaranalysen: Perkin-Elmer Analyzer 240; IR-Spektren: Beckman-IR 20 A; ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 und Varian EM 390 (Tetramethylsilan als innerer Standard); ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 200 (Tetramethylsilan als innerer Standard); Massenspektren: Varian MAT 311; Säulenchromatographie: Kieselgel-Woelm, 0.06-0.2 mm (die Trennungen wurden an Fertigplatten Macherey und Nagel ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄ kontrolliert). Alle Lösungsmittel waren wasserfrei und destilliert.

Bis(*N*-methylanilino)phenylcyclopropenylum-tetrafluoroborat (**14a**).

Aus 5.34 g (30.0 mmol) Tetrachlorcyclopropen (**12**) [25] und 4.00 g (30.0 mmol) Aluminiumtrichlorid wird bei 0° in 50 ml Dichlormethan eine Suspension von Trichlorcyclopropenylum-tetrachloraluminat hergestellt [26]. Hierzu tropft man bei 20° 2.34 g (30.0 mmol) Benzol, rührt weitere 2 Stunden und fügt anschließend 12.86 g (120.0 mmol) *N*-Methylanilin tropfenweise zu. Nach weiteren 12 Stunden Rühren versetzt man die Lösung portionsweise mit 4.39 g (25.0 mmol) 50proz. Tetrafluorbor-säure, wäscht dreimal mit 50 ml Wasser, trocknet die organische Phase

über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wird in wenig Dichlormethan gelöst, mit 50 ml Essigsäure-ethylester versetzt, auf -20° gekühlt und zur Kristallisation angerieben. Umkristallisieren des ockerfarbenen Produktes aus Methanol liefert 5.2 g (42%) farbloses **14a** vom Schmp. 180°; IR (Kaliumbromid): 3058, 2940, 1930, 1545, 1480, 1408, 1050, 780, 760, 701, 694 cm⁻¹; ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ = 3.03, 3.78 (breite s, 3H, NCH₃), 3.88 (s, 3H, NCH₃).

Anal. Ber. für C₂₃H₂₁BF₄N₂ (412.24): C, 67.01; H, 5.13; N, 6.79. Gef. C, 67.1; H, 5.13; N, 6.8.

Weitere Cyclopropenylumsalze.

14b [10]; **14c** [20].

Diazoverbindungen.

15a [27]; **15b** [8]; **15c** [28]; **15d** [29]; **15e** [27]; **15f** [30]; **15g** [30]; **15h** [31]; **15i** [32]; **15j** [32]; **15k** [33].

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 4,5-Diaminopyridazine **16a-e**.

Die Lösung äquimolarer Mengen von **14a**, **15a-e** und Ethyl-diisopropylamin in 15-20 ml Dichlormethan wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels bei 30°/15 Torr wird der Rückstand an 220 g Kieselgel mit 800-1000 ml Chloroform/Diethylether 1:1 chromatographiert, wobei die Pyridazine als intensiv gelbe Fraktionen anfallen, die gegebenenfalls aus Essigsäure-ethylester umkristallisiert werden. Die spektroskopischen Daten sind in den Tabellen I und 2 zusammengestellt.

6-Diphenylphosphoryl-4,5-bis(methylanilino)-3-phenylpyridazin (**16a**).

Aus 1.65 g (4.00 mmol) **14a**, 0.97 g (4.00 mmol) **15a** und 0.52 g (4.00 mmol) Ethyl-diisopropylamin erhält man 0.92 g (41%) gelbe Kristalle (aus *n*-Hexan) vom Schmp. 174°; MS (70 eV): m/e = 566 (M⁺, 22%), 475, 399, 383, 201, 106, 77 (100%).

Anal. Ber. für C₃₆H₃₁N₄OP (566.64): C, 76.31; H, 5.51; N, 9.89. Gef. C, 76.4; H, 5.65; N, 9.7.

6-(Di-*i*-butylphosphoryl)-4,5-bis(methylanilino)-3-phenylpyridazin (**16b**).

Aus 1.24 g (3.00 mmol) **14a**, 0.61 g (3.00 mmol) **15b** und 0.39 g (3.00 mmol) Ethyl-diisopropylamin erhält man 0.25 g (16%) gelbe Kristalle vom Schmp. 171°.

Anal. Ber. für C₃₂H₃₉N₄OP (526.66): C, 72.98; H, 7.46; N, 10.64. Gef. C, 72.8; H, 7.44; N, 10.6.

6-(Methoxy-phenylphosphoryl)-4,5-bis(methylanilino)-3-phenylpyridazin (**16c**).

Aus 2.06 g (5.00 mmol) **14a**, 0.98 g (5.00 mmol) **15c** und 0.65 g (5.00 mmol) Ethyl-diisopropylamin erhält man 1.29 g (50%) gelbe Kristalle vom Schmp. 158°.

Anal. Ber. für C₃₁H₂₉N₄O₂P (520.57): C, 71.53; H, 5.62; N, 10.76. Gef. C, 71.4; H, 5.72; N, 10.8.

6-Dimethoxyphosphoryl-4,5-bis(methylanilino)-3-phenylpyridazin (**16d**).

Aus 2.06 g (5.00 mmol) **14a**, 0.81 g (5.00 mmol) **15d** und 0.65 g Ethyl-diisopropylamin erhält man 1.58 g (67%) gelbe Kristalle vom Schmp. 175°.

Anal. Ber. für C₂₆H₂₇N₄O₃P (474.50): C, 65.81; H, 5.74; N, 11.81. Gef. C, 65.8; H, 5.74; N, 11.9.

6-Diethoxyphosphoryl-4,5-bis(methylanilino)-3-phenylpyridazin (**16e**).

Aus 1.65 g (4.00 mmol) **14a**, 0.71 g (4.00 mmol) **15e** und 0.52 g (4.00 mmol) Ethyl-diisopropylamin erhält man 0.84 g (42%) gelbe Kristalle vom Schmp. 134°.

Anal. Ber. für C₂₈H₃₁N₄O₃P (518.55): C, 66.92; H, 6.22; N, 11.15. Gef. C, 66.5; H, 6.24; N, 11.0.

4,5-Bis(dimethylamino)-6-diphenylphosphoryl-3-phenylpyridazin (**16f**).

Dis Lösung von 0.47 g (2.00 mmol) **14b**, 0.97 g (4.00 mmol) **15a** und

0.75 g (6.00 mmol) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en in 60 ml Dichlormethan wird 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend dampft man bei 30°/15 Torr ein und chromatographiert den Rückstand an 150 g Kieselgel mit 1500-2000 ml Essigsäure-ethylester. Die Pyridazinfraction wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in *n*-Hexan zur Kristallisation angießen und abschließend aus Dichlormethan/Diethylether umgefällt. Man erhält 0.60 g (68%) gelbe Kristalle vom Schmp. 187°; MS (70 eV): *m/e* = 442 (*M*⁺, 2%), 428, 427, 398, 201 (100%), 169, 92, 77. Weitere spektroskopische Daten befinden sich in den Tabellen 1 und 2.

Anal. Ber. für C₂₆H₂₇N₄OP (442.50): C, 70.57; H, 6.15; N, 12.66. Gef. C, 70.3; H, 6.15; N, 12.5.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 3,4-Diaminopyridazine **17a-i**.

Die Lösung von 0.34 g (1.00 mmol) **14c**, **15a,c,d,f,k** (3.00 mmol) und 0.50 g (4.00 mmol) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en in 50 ml Dichlormethan wird wie im Einzelfall beschrieben bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel bei 30°/15 Torr und chromatographiert den Rückstand an 420 g Kieselgel mit 1500-2000 ml Essigsäure-ethylester. Man erhält so nacheinander die Pyridazine **17a-i** und nicht umgesetzte Diazoverbindungen **15**. Die spektroskopischen Daten sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-diphenylphosphorylpyridazin (**17a**).

Nach 60 Stunden Reaktionsdauer und Umkristallisieren aus *n*-Hexan erhält man 1.00 g (72%) gelbe Kristalle vom Schmp. 141°.

Anal. Ber. für C₂₈H₃₅N₄OP (478.62): C, 70.25; H, 8.21; N, 11.71. Gef. C, 70.2; H, 8.10; N, 11.7.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-(methoxy-phenylphosphoryl)pyridazin (**17b**).

Nach 5 Tagen Reaktionsdauer und Umkristallisieren aus *n*-Hexan unter Kühlen auf -40° erhält man 0.39 g (32%) gelbe Kristalle vom Schmp. 114°; MS (19 eV): *m/e* = 432 (*M*⁺, 4%), 389 (100%), 346, 289, 155, 100, 43.

Anal. Ber. für C₂₃H₃₃N₄O₂P (432.54): C, 63.87; H, 8.62; N, 12.95. Gef. C, 64.1; H, 8.53; N, 12.8.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-dimethoxyphosphorylpyridazin (**17c**).

Nach 3 Tagen Reaktionsdauer und Umkristallisieren aus *n*-Hexan unter Kühlen auf -40° erhält man 0.19 g (17%) gelbe Kristalle vom Schmp. 53°; MS (19 eV): *m/e* = 386 (*M*⁺, 4%), 343 (100%), 300, 100, 43.

Anal. Ber. für C₁₈H₃₃N₄O₃P (386.47): C, 55.94; H, 9.13; N, 14.49. Gef. C, 55.9; H, 9.04; N, 14.6.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-(methoxycarbonyl)pyridazin (**17d**).

Nach 12 Tagen Reaktionsdauer und Destillation im Kugelrohr (Ofentemperatur 210°/0.7 Torr) erhält man 0.25 g (74%) gelbes Öl, das bei -20° erstarrt. Umkristallisieren aus *n*-Hexan ergibt blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 40-42°; MS (19 eV): *m/e* = 336 (*M*⁺, 6%), 293 (100%), 250, 100, 59, 43.

Anal. Ber. für C₁₆H₃₂N₄O₂ (336.48): C, 64.25; H, 9.59; N, 16.65. Gef. C, 63.8; H, 9.34; N, 16.7.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-ethoxycarbonylpyridazin (**17e**).

Nach 5 Tagen Reaktionsdauer und Destillation im Kugelrohr (Ofentemperatur 230°/4 × 10⁻⁶ Torr) erhält man 0.18 g (51%) gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; MS (70 eV): *m/e* = 350 (*M*⁺, 7%), 308, 264 (100%), 208, 177, 100, 67, 43.

Anal. Ber. für C₁₅H₃₄N₄O₂ (350.51): C, 65.11; H, 9.78; N, 15.98. Gef. C, 65.0; H, 9.58; N, 16.0.

6-*t*-Butoxycarbonyl-3,4-bis(diisopropylamino)pyridazin (**17f**).

Nach 6 Tagen Reaktionsdauer und Destillation im Kugelrohr (Ofentemperatur 250°/0.7 Torr) erhält man 0.22 g (58%) gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; MS (70 eV): *m/e* = 378 (*M*⁺, 6%), 336, 292, 278, 235 (100%), 100, 57, 43. Da sich das Öl bei der Destillation im Kugelrohr teilweise zersetzte, konnte keine befriedigende Elementaranalyse erhalten werden.

6-Benzoyl-3,4-bis(diisopropylamino)pyridazin (**17g**).

Nach 2 Tagen Reaktionsdauer und Umkristallisieren aus *n*-Hexan erhält man 0.18 g (47%) gelbe Kristalle vom Schmp. 79°.

Anal. Ber. für C₂₃H₃₄N₄O (382.55): C, 72.21; H, 8.95; N, 14.65. Gef. C, 71.9; H, 8.84; N, 14.5.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-pivaloylpyridazin (**17h**).

Nach 2 Tagen Reaktionsdauer und Umkristallisieren aus *n*-Hexan erhält man 0.34 g (94%) gelbe Kristalle vom Schmp. 65°.

Anal. Ber. für C₂₁H₃₆N₄O (362.56): C, 69.57; H, 10.56; N, 15.43. Gef. C, 69.5; H, 10.39; N, 14.9.

3,4-Bis(diisopropylamino)-6-(4-nitrophenyl)pyridazin (**17i**).

Nach 3 Tagen Reaktionsdauer behandelt man zunächst das Rohprodukt vor der säulenchromatographischen Aufarbeitung mit verdünnter Essigsäure um überschüssiges **15k** zu zerstören. Umkristallisieren aus *n*-Hexan liefert 0.19 g (67%) intensiv gelbe Kristalle vom Schmp. 125°.

Anal. Ber. für C₂₂H₃₃N₅O₂ (399.54): C, 66.14; H, 8.33; N, 17.53. Gef. C, 65.9; H, 8.14; N, 17.3.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für finanzielle Unterstützung. Frau M. Alester danken wir für die Durchführung der Elementaranalysen.

REFERENZEN UND FUSSNOTEN

- [1] LXI. Mitteilung über Untersuchungen an Diazoverbindungen und Aziden. LX. Mitteilung: W. Theis und M. Regitz, *Chem. Ber.*, **118**, im Druck (1985).
- [2] A. Kleemann und J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen*, 1. Aufl., S. 34, 331, 448 und 454, Thieme, Stuttgart 1978.
- [3] R. N. Castle in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Herausgeber: A. Weissberger und E. C. Taylor, Bd. **28**, Wiley, New York, 1973, S. 1ff.
- [4] M. Tišler und B. Stanovnik in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Herausgeber: A. R. Katritzky und C. W. Rees, Bd. **3**, Pergamon Press, Oxford, 1984, S. 1ff.
- [5] A. E. Freiring und J. Ciabattini, *J. Org. Chem.*, **37**, 3784 (1972).
- [6] Übersicht: J. Fink und M. Regitz, *Synthesis*, im Druck (1985).
- [7] A. Heydt, H. Heydt, B. Weber und M. Regitz, *Chem. Ber.*, **115**, 2965 (1982).
- [8] Ph. Eisenbarth und M. Regitz, *Chem. Ber.*, **117**, 445 (1984).
- [9] H. Heydt, Ph. Eisenbarth, K. Feith, K. Urgast, G. Maas und M. Regitz, *Isr. J. Chem.*, im Druck (1985).
- [10] S. hierzu: M. Seitz und G. Arndt, *Synthesis*, 692 (1976).
- [11] Für die geringe Ausbeute machen wir in erster Linie sterische Reaktionsbehinderung durch die *t*-Butylgruppen verantwortlich.
- [12] Vergleiche: H. O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, "13C-NMR-Spektroskopie", 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1984, S. 530.
- [13] Die teilweise bescheidenen Ausbeuten beruhen auf Verlusten bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung.
- [14] Für Aromaten mit Phosphorylsubstituenten gleicher Konstellation gilt ¹J_{PH} = 10.5-11.5 Hz: N. F. Chamberlain, "The Practice of NMR-Spectroscopy", 1. Aufl., Plenum-Press, New York, 1974, S. 333.
- [15] D. Lloyd und H. McNab, *Angew. Chem.*, **88**, 496 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 459 (1976).
- [16] Z. Y. Yoshida, H. Konishi und H. Ogoshi, *Isr. J. Chem.*, **21**, 139 (1981).
- [17] G. Arndt, T. Kämpchen, R. Schmiedel, G. Seitz und R. Sutrisno, *Ann. Chem.*, 1409 (1980).
- [18] G. Seitz und G. Kaiser, *Chem. Z.*, **105**, 60 (1981).
- [19] L. Random, J. A. Pople und P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8193 (1973).
- [20] R. Weiss und C. Priesner, *Angew. Chem.*, **90**, 484 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 445 (1978).
- [21] T. Clark und R. Weiss, *J. Org. Chem.*, **45**, 1790 (1980).

- [22] Z.-I. Yoshida, H. Konishi, K. Hayashi und H. Ogoshi, *Heterocycles*, **5**, 401 (1976).
- [23] R. B. Woodward und R. Hoffman, *Angew. Chem.*, **81**, 797 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 781 (1969).
- [24] S. hierzu Lit. [23] sowie G. Maier, *Valenzisomerisierungen*, 1. Aufl., S. 138 und 160, Verlag Chemie, Weinheim, 1972.
- [25] S. W. Tobey und R. West, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2481 (1966).
- [26] J. S. Chickos, E. Patton und R. West, *J. Org. Chem.*, **39**, 1647 (1974).
- [27] M. Regitz, A. Liedhegener, U. Eckstein, M. Martin und W. Anschutz, *Ann. Chem.*, **748**, 207 (1971).
- [28] U. Felcht und M. Regitz, *Chem. Ber.*, **108**, 2040 (1975).
- [29] D. Seyferth, R. S. Marmor und P. Hilbert, *J. Org. Chem.*, **36**, 1379 (1971).
- [30] N. E. Searle, *Org. Synth., Coll. Vol.*, **4**, 424, Wiley, New York, 1963.
- [31] M. Regitz, J. Hocker und A. Liedhegener, *Org. Synth., Coll. Vol.*, **5**, 179, Wiley, New York, 1973.
- [32] M. Regitz und F. Menz, *Chem. Ber.*, **101**, 2622 (1968).
- [33] H. W. Davies und M. Schwarz, *J. Org. Chem.*, **30**, 1242 (1965).

English Summary.

Diaminocyclopropenylum salts **14a,b** react specifically with the phosphorylated diazomethanes **15a-e** in dichloromethane in the presence of ethyl diisopropylamine and 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene respectively to the 4,5-diaminopyridazines **16a-f**. In contrast to that the 3,4-diaminopyridazines **17a-i** are formed in the reaction of the salt **14c** with the diazomethyl compounds **15a,c,d** such as **f-k** in dichloromethane in the presence of the bicyclic base. With regard to the reaction mechanism the formation of the intermediate diazomethyl cyclopropenes (**14a,b + 15 → 18** or **14c + 15 → 19**) has to be interpreted in the sense of an electrophilic diazoalkane substitution reaction; neither **18** nor **19** can be isolated but undergo a fast [1,5]-cyclization to the betaines **20** or **21**, which finally isomerize to the pyridazines **16** or **17** by opening of the bridge bond.