

Eine einfache und flexible Synthese für 4,5-Dihydro-2*H*-3-pyridazinone

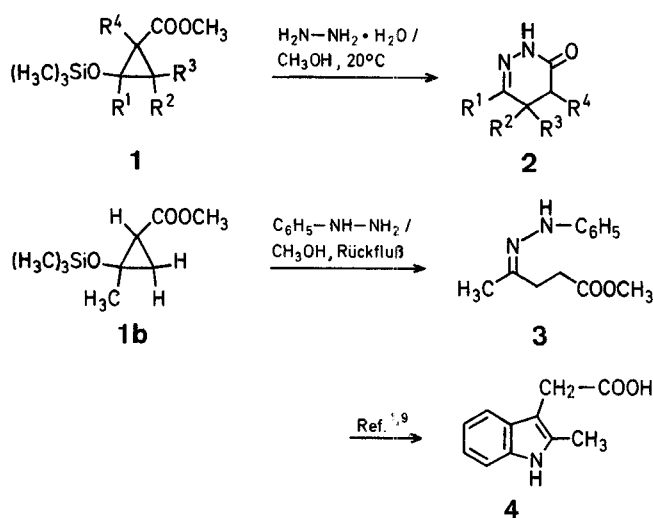
I. REICHELT, H.-U. REISSIG*

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-8700 Würzburg

Bereits 1886 hat Fischer¹ den später am häufigsten beschrittenen Weg zu 4,5-Dihydro-2*H*-3-pyridazinonen **2**^{2,3,4} vorgezeichnet: Kondensation von Hydrazinen mit 4-Oxoalkansäuren bzw. deren Derivaten.

Mit den aus Trialkylsilylenolethern und Diazoessigsäuremethylester in hohen Ausbeuten und großer Vielfalt erhältlichen 2-siloxysubstituierten Cyclopropan-carbonsäuremethylestern **1**⁵, die durch Deprotonierung-Alkylierung weiter variiert werden können (z. B. **1c**, **1d**)⁶, liegen verkappte 4-Oxoalkansäuremethylester vor⁷. Wir prüften deshalb, ob aus den auch im größeren Maßstab (0.5 mol) herstellbaren Cyclopropanen **1** die Heterocyklen **2** im Eintopfverfahren zugänglich werden.

Tatsächlich bilden sich die 4,5-Dihydro-2*H*-3-pyridazinone **2a–g** in 80–90 % Ausbeute (Tabelle), wenn man **1a–g** mit 80 %igem Hydrazin-hydrat in Methanol vereint. Nach Entfernen des Lösungsmittels und überschüssigen Hydrazins können **2a–f** direkt kristallisiert bzw. destilliert werden. Lediglich bei **2g** ist Erhitzen unter Rückfluß (6 h) notwendig. Die Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich über die 4-Oxoalkansäuremethylester als Zwischenstufen⁷, die durch Desilylierung der Siloxycyclopropane **1** mit Hydrazin-hydrat und/oder Methanol(at) und anschließende Ringöffnung entstehen.



Da mit **1** eine 4-Oxoalkansäure-Vorstufe zur Verfügung steht, die eine große Flexibilität bezüglich der Substituenten R^1-R^4 bietet, und die Umsetzung mit Hydrazin unter sehr milden, präparativ einfach auszuführenden Bedingungen abläuft, dürfte die hier beschriebene Synthese von **2** bekannten Verfahren^{2,3,4} häufig überlegen sein.

Phenylhydrazin vereint sich mit **1b** in 66 % Ausbeute zum Phenylhydrazon **3** des Lävulinsäure-methylesters⁸. Hieraus kann leicht 2-Methyl-3-indoleessigsäure (**4**) gewonnen werden^{1,9}, so daß Cyclopropan-Derivate vom Typ **1** auch einen variationsfähigen Zugang zu Indol-Derivaten eröffnen.

Tabelle. Hergestellte 4,5-Dihydro-2H-3-pyridazinone (2a-g)

2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Aus- beute [%]	F [°C] oder Kp [°C]/torr	Summenformel ^a oder Lit. Daten	I.R. (CCl ₄) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm]
a	H	H	H	H	82	35–41° 100°/1	41–43° ¹⁰ 94°/3 ¹⁰	1700 (br., C=O, C=N); 2.5 (m, 4H); 7.15 (m, 3430 (NH))	1H; 9.2 (br. s, 1H)
b	CH ₃	H	H	H	85	103–105°	104° ¹¹	1705 (br., C=O, C=N); 206 (s, 3H); 2.49 (s, 4H); 3440 (NH)	8.9 (br. s, 1H)
c	CH ₃	H	H	CH ₃	80	58–60°	62.5–63.5° ¹²	1700 (br., C=O, C=N); 1.25 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H); 3210, 3420 (NH)	2.05 (s, 3H); 1.7–2.8 (m, 3H); 8.7 (br. s, 1H)
d	CH ₃	H	H	H ₂ C=CH–CH ₂ –	93	100°/0.1	C ₈ H ₁₂ N ₂ O (152.2)	1640 (C=C); 1700 (br., C=O, C=N); 3440 (NH)	2.04 (s, 3H); 2.0–2.8 (m, 5H); 4.9–5.3 (m, 2H); 5.5–6.1 (m, 1H); 9.1 (br. s, 1H)
e	C ₆ H ₅	H	H	H	79	153–155°	149–150° ¹¹	1690 (br., C=O, C=N); 2.2–3.3 (m, 4H); 6.9–8.0 (m, 5H); 9.02 (br. s, 1H)	3430 (NH)
f	–(CH ₂) ₃ –	H	H	H	83	141–143°	C ₇ H ₁₀ N ₂ O (138.2)	1655, 1680 (C=O, C=N); 3430 (NH) ^b	0.9–2.9 (m, 9H); 9.25 (br. s, 1H)
g	H	CH ₃	CH ₃	H	82	83–85°	C ₆ H ₁₀ N ₂ O (126.2)	1700 (C=O, C=N); 3430 (NH)	1.13 (s, 6H); 2.31 (s, 2H); 6.83 (s, 1H); 9.2 (br. s, 1H)

^a Die Mikroanalysen der neuen Verbindungen stimmen mit den berechneten Werten befriedigend überein: C $\pm$ 0.52, H $\pm$ 0.49, N $\pm$ 0.31.
^b In CHCl₃.

4,5-Dihydro-2H-3-pyridazinone (2a–g); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Man läßt den Cyclopropan-carbonsäure-methylester (1; 4.00 mmol) zu einer Lösung von 80%igem Hydrazin-hydrat (250 mg, 5 mmol) in Methanol (5 ml) tropfen, rührt 16 h bei Raumtemperatur (bei 1 g: 6 h, 65°C) und engt im Vakuum ein. Die Reaktionen verlaufen teilweise exotherm. Die ¹H-N.M.R.-spektroskopisch weitgehend reinen, quantitativ anfallenden Rohprodukte werden durch Umkristallisation oder Kugelrohrdestillation gereinigt. Analysenreine Proben von 2f, g werden durch Sublimation gewonnen.

(Z)-4-Phenylhydrazonopentansäure-methylester (3):

Verbindung 1b (5 mmol) und Phenylhydrazin (0.54 g, 5 mmol) werden in absolutem Methanol (5 ml) 9 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 5°C saugt man die blaßgelben, an der Luft rasch zersetzlichen Nadeln ab. Nach Ausweis des ¹H-N.M.R.-Spektrums liegt das reine (Z)-Isomere vor; Ausbeute: 727 mg (66%); F: 105–107°C (Ref.⁸, F: 105–106°C).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): δ = 1.81 (s, 3H); 2.6 (m, 4H); 3.65 (s, 3H); 6.25–7.35 ppm (m, 6H).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung.

Eingang: 20. März 1984

* Korrespondenzadresse.

¹ E. Fischer, *Liebigs Ann. Chem.* **236**, 147 (1886).

² M. Tišler, B. Stanovnik, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 9, A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Eds., Academic Press, New York 1968, S. 211.

³ I. W. Mason, D. L. Aldous, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 28, R. N. Castle, Ed., John Wiley & Sons, New York 1973, S. 23.

⁴ M. Tišler, B. Stanovnik, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 24, A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Eds., Academic Press, New York 1979, S. 363.

⁵ E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 512.

⁶ I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 531.

⁷ E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 802.

⁸ C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.* **406**, 223 (1914).

⁹ R. T. Brown, I. A. Joule, in: *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, D. H. R. Barton, W. D. Ollis, Eds., Pergamon Press 1979, S. 411.

¹⁰ R. C. Evans, F. Y. Wiseloge, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 60 (1945).

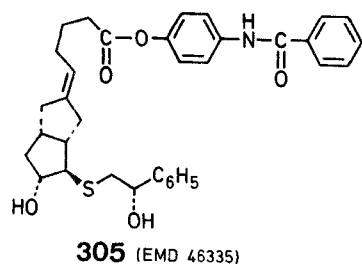
¹¹ D. Libermann, A. Rouaix, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1793.

¹² F. H. McMillan, K. A. Kun, C. B. McMillan, B. S. Schwartz, J. A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 407 (1958).

¹³ B. B. Snider, R. S. E. Conn, S. Sealfon, *J. Org. Chem.* **44**, 218 (1979).

R. F. Newton, S. M. Roberts, R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1984** (6), 449–478:

The structure of compound **305** (p. 475) should be:



H. Sard, R. P. Duffley, L. R. Robertson, R. K. Razdan, *Synthesis* **1984** (6), 506–509:

The fourth sentence in the paragraph above Scheme A (p. 507) should read:

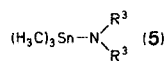
This racemic compound could be preferentially enriched by a single recrystallization from ethanol as the (–)-dibenzoyl-L-tartrate salt **5a** (96% yield).

C. K. Ghosh, N. Tewari, A. Bhattacharya, *Synthesis* **1984** (7), 614–615:

Compounds **2a–d** should be named as 3-ethoxy-10-oxo-4,4a-dihydro-3H,10H-pyrano[4,3-b][1]benzopyrans.

Abstract 6925, *Synthesis* **1984** (7), 624:

The structure of reagent **5** should be:

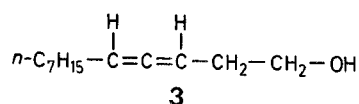


M. Sato, N. Katsumata, S. Ebine, *Synthesis* **1984** (8), 685:

The title compound should be named 4,5-Dihydrobenzocyclobutene-4,5-dione.

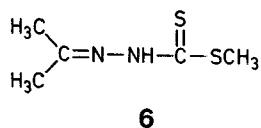
R. E. Doolittle, *Synthesis* **1984** (9), 730–732:

The structure of product **3** (p. 730) should be:



Y. Nakayama, Y. Sanemitsu, *Synthesis* **1984** (9), 771–772:

The structure of compound **6** (p. 772) should be:



I. Reichelt, H.-U. Reissig, *Synthesis* **1984** (9), 786–787:

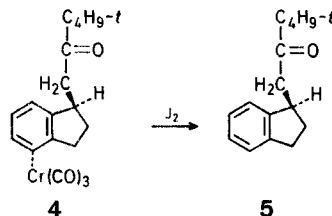
The title compounds **2** should be named as 3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazines

M. Tirant, T. D. Smith, *Synthesis* **1984** (10), 833–834

The names for products **2a** and **3a** should be bis[2-hydroxybenzylidenehydrazino] sulfide and 2-hydroxyethyl 2-hydroxybenzylidenehydrazino sulfide, respectively.

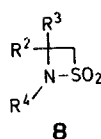
Abstract 6971, *Synthesis* **1984** (10), 892:

The structures of products **4** and **5** should be:



Abstract 6976, *Synthesis* **1984** (10), 894:

The structure of product **8** should be:



E. A. Mistryukov, I. K. Korshevets, *Synthesis* **1984** (11), 947–949:

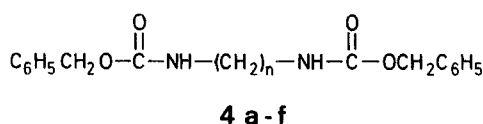
Compound **10** should be named as 1-(1-cyclohexenyl)-3-diethylaminopropyne.

Z. Arnold, V. Kral, G. V. Kryshtal, L. A. Yanovskaya, *Synthesis* **1984** (11), 974–976:

The title compounds **5** should be named as 3-substituted 2,2-diethoxycarbonyl-4-formyl-2,3-dihydrofurans.

G. J. Atwell, W. A. Denny, *Synthesis* **1984** (12), 1032–1033:

The structure of products **4a–f** (p. 1032) should be:



R. G. McR. Wright, *Synthesis* **1984** (12), 1058–1061:

Formula **8** should be replaced by:

