

Allylumlagerung bei S_N -Reaktionen von 4-(α -Chloralkyl)pyridazinen**

22. Mitt. über Pyridazine^{1,2}

Gottfried Heinisch* und Richard Waglechner³

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 11. April 1984. Angenommen 27. April 1984)

Allylic Rearrangement in S_N -Reactions of 4-(α -Chloroalkyl)pyridazines

The preparation of 4-(α -chloroalkyl)pyridazines (**4**, **7b**, **7c**, **10**) is reported. Compounds **4**, **7a**, **7b**, and **7c** were found to be attacked by methoxide ions mainly at the heteroaromatic ring, thus forming 5-methoxy-4-alkylpyridazines. **10** on reaction with sodium methanolate yields exclusively 4-benzyl-5-methoxymethylpyridazine (**12**). In addition, starting from **4**, the amines **5a**, **5b**, **6a**, and **6b** were prepared.

[Keywords: Allylic Rearrangement; 4-(α -Chloroalkyl)pyridazines; Alkyl-ethers of 4-(α -hydroxyalkyl)pyridazines; C-5 substituted 4-Alkylpyridazines]

Einleitung

Obwohl die Substanzklasse der (Arylpyridylmethyl)alkylether in Anbetracht der Bedeutung des Diarylmethansystems als Partialstruktur zahlreicher bioaktiver Verbindungen^{4,5} intensiv bearbeitet wurde^{6,7}, sind bisher nur zwei entsprechende 3-Pyridazinyl-derivate in einer Patentschrift⁸ beschrieben; Ether von Aryl-4-pyridazinylmethanolen sind unseres Wissens nicht bekannt. Im folgenden berichten wir über Versuche zur Synthese von Verbindungen dieses Typs und über die in diesem Zusammenhang beobachtete Bildung von C-5 substituierten 4-Alkylpyridazinen bei S_N -Reaktionen an 4-(α -Chloralkyl)pyridazinen.

Phenyl(4-pyridazinyl)methanol (**3**), 1-(4-Pyridazinyl)ethanol bzw. 4-Pyridazinylmethanol sind durch Reduktion der entsprechenden Carbonylverbindungen mit Natriumborhydrid glatt zugänglich^{9,10}; zu 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol gelangt man durch Umsetzung von Phenyl-4-pyridazinmethanon mit Methylmagnesiumiodid oder besser mit Methyllithium¹¹.

** Herrn Univ.-Prof. Dr. Karl Schlögl mit den herzlichsten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Ergebnisse und Diskussion

3 kann mit Acetanhydrid/4-Dimethylaminopyridin glatt zu **1b** verestert werden. Alkyl(4-pyridazinylmethyl)ether sind jedoch aus 4-Pyridazinylmethanolen — wie Modelluntersuchungen an **3** zeigten — unter Bedingungen, wie sie für die Darstellung von Alkyl(pyridylmethyl)ethern aus Natriumsalzen entsprechender Alkohole Anwendung finden⁶, nicht zugänglich.

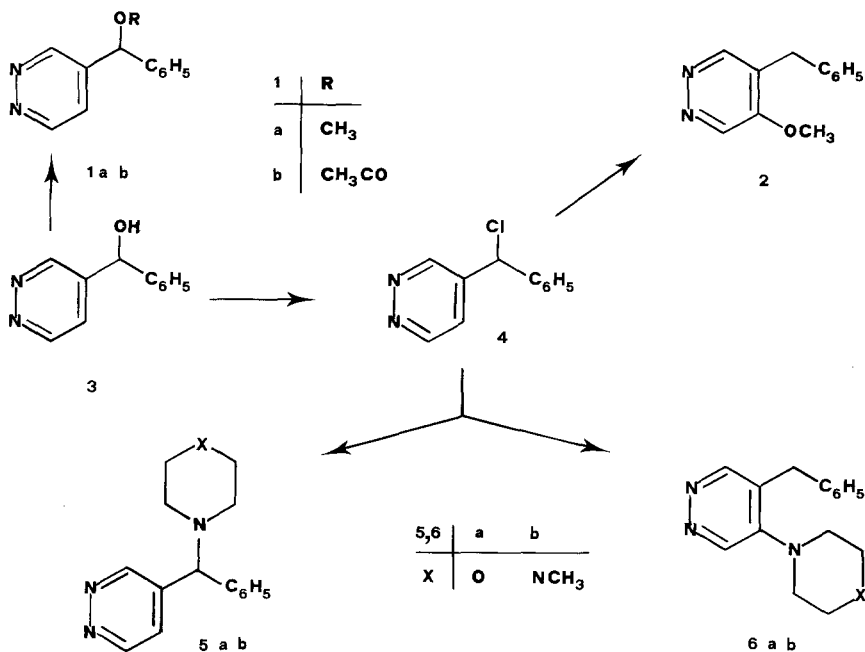
Ebensowenig gelang die O-Alkylierung mit Alkylhalogeniden in Anwesenheit katalytischer Mengen Bis[acetylacetonato]nickel bzw. mit Dimethylsulfat/50% - Natriumhydroxidlösung unter Phasentransferkatalyse analog Lit.^{12,13}. In sämtlichen Fällen resultierten ausschließlich nicht weiter identifizierbare Verharzungsprodukte. Erfolglos blieben auch Versuche zur Veretherung mit Diazomethan. Bei Veretherungsversuchen unter *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse in Anlehnung an Lit.^{14,15} wurde eine neuartige Ringkontraktionsreaktion des 1,2-Diazinsystems beobachtet¹¹.

Nur bei Reaktion mit Methyljodid in Anwesenheit von Silberoxid ließ sich bislang Veretherung von **3** erzielen. **1a** resultiert hierbei allerdings in nur unbefriedigender Ausbeute (ca. 15%).

Diese Befunde waren Anlaß für Versuche mit *Williamson*-Synthesen — ausgehend von 4-(α -Chloralkyl)pyridazinen. Überführte man **3** bzw. 1-(4-Pyridazinyl)ethanol in Dichlormethan/Toluol-Lösung zunächst in die Hydrochloride und brachte dann mit Thionylchlorid bei Raumtemperatur zur Reaktion, so trat — wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen ließ — innerhalb weniger Stunden quantitativ Umsetzung zu **4** bzw. **7b** ein. 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol reagierte unter diesen Bedingungen nicht. Zu **7c** gelangte man jedoch unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die Darstellung von **7a**¹⁰ aus 4-Pyridazinylmethanol beschrieben sind. In erheblichem Ausmaß erfolgte hier allerdings auch Bildung von 4-(α -Methylenbenzyl)pyridazin, dessen Struktur auf Grund analytischer und ¹H-NMR-spektroskopischer Befunde, sowie unabhängiger Synthese aus 4-Benzylpyridazin und Formaldehyd gesichert erscheint. Durch katalytische Hydrierung der neuen Verbindung konnte erstmals 4-(α -Methylbenzyl)pyridazin erhalten werden.

Zu den freien Basen (Reinheitsgrad gemäß ¹H-NMR-Spektren > 90%) gelangt man aus den nach Einengen der Reaktionslösungen erhältlichen Hydrochloriden durch Extraktion der mit Natriumhydrogencarbonat alkalisierten wäßrigen Lösungen mit Ether. Für die im folgenden beschriebenen Umsetzungen mit Sauerstoff- bzw. Stickstoff-Nucleophilen erschien es allerdings zur Erzielung höherer Ausbeuten zweckmäßig, auf eine Isolierung der 4-(α -Chloralkyl)pyridazine zu verzichten. Die neuen Verbindungen **4**, **7b**, **7c** erwiesen sich — ebenso wie **10** (siehe unten) — in wäßriger Lösung als weitgehend hydrolysebeständig. Mit Methanol tritt selbst bei mehrstündigem Erhitzen — wie für **4** gezeigt — keine Solvolyse ein. Nicht unerwartet^{7,10} zeigen sie allerdings große Tendenz zur

Bildung von Polymerisationsprodukten: schon bei kurzfristiger Lagerung tritt ebenso wie in konzentrierten Lösungen intensive Verfärbung ein. Dementsprechend empfiehlt es sich, für weitere Umsetzungen nur *ad hoc* bereitete Produkte einzusetzen.



Nach Garland et al.⁸ kann 3-(α -Chlorbenzyl)pyridazin mit Natriumalkoholaten glatt in die entsprechenden α -Alkoxybenzylderivate übergeführt werden. Bei Reaktion von 4 mit Natriummethanolat in der Siedehitze erhielten wir nun zwar gleichfalls ein Produkt der erwarteten Elementarzusammensetzung, dessen ^1H -NMR-Spektrum jedoch durch Fehlen des Resonanzsignals für das Proton am C-5 und Auftreten eines Singulets der relativen Intensität 2 bei 3,94 ppm (neben dem Signal der Protonen einer Methoxylgruppe bei 4,03 ppm) charakterisiert ist. Der neuen Verbindung muß daher die Struktur eines 4-Benzyl-5-methoxypyridazins (2) zukommen. Da für 4 (ebenso wie für die Halogenide 7 a¹⁰, 7 b, 7 c, 10) die 4-(α -Halogenalkyl)pyridazin-Struktur auf Grund der ^1H -NMR-Spektren als gesichert zu gelten hat, ist die S_N -Reaktion 4 $\rightarrow$ 2 somit durch Allylumlagerung unter Beteiligung der π -Elektronen eines heteroaromatischen Systems charakterisiert. Der angestrebte Ether 1 a war in der Reaktionslösung nicht nachweisbar.

In diesem Zusammenhang muß auf die Beobachtung von *Herstel*⁷ hingewiesen werden, daß bei Umsetzung von 3-(α -Chlorbenzyl)pyridin mit Natriummethanolat (nicht aber bei entsprechenden 2- bzw. 4-Pyridylderivaten) nicht nur der erwartete Ether resultiert, sondern auch Telesubstitution unter Bildung von 6-Methoxy-3-benzylpyridin eintritt. Während sich jedoch hier der Angriff des Nucleophils am heteroaromatischen System bei Reaktionsführung in Abwesenheit von Toluol völlig unterdrücken läßt⁷, verläuft die Reaktion von **4** mit Natriummethanolat auch in reinem Methanol praktisch ausschließlich unter Kernsubstitution*.

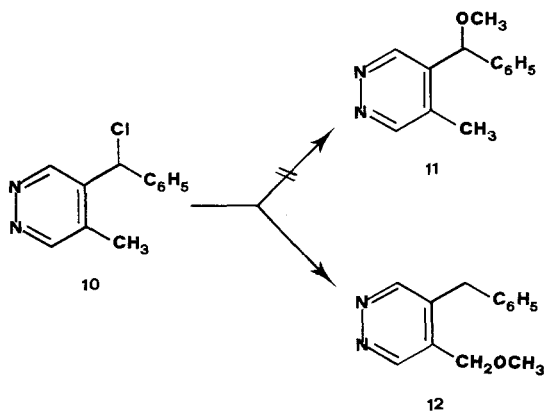
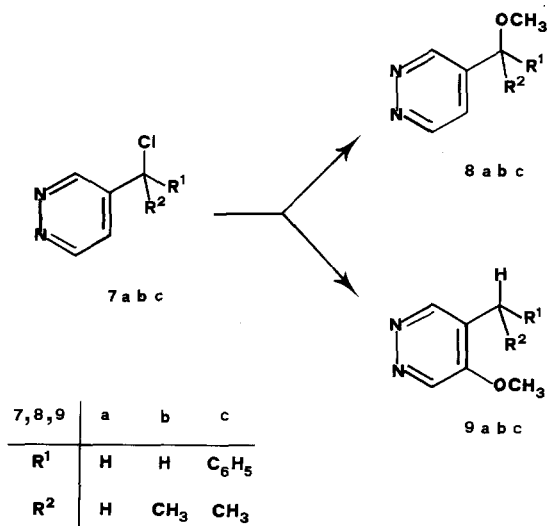
Mit Morpholin hingegen reagiert **4** unter bevorzugter Bildung des Seitenkettensubstitutionsproduktes **5a**, das Kernsubstitutionsprodukt **6a** resultiert hier nur zu ca. 20%. Unter analoger Produktverteilung verläuft auch die Reaktion mit 1-Methylpiperazin, so daß in 40% Ausbeute Verbindung **5b**, die als Diaza-Analogon des Antiemeticums Cyclizin¹⁶ von Interesse erscheint, erstmals zugänglich wird. Die Trennung der Stellungsisomeren **5a**, **6a** bzw. **5b**, **6b** gelang durch Mitteldrucksäulenchromatographie, die Strukturzuordnung ließ sich eindeutig anhand der ¹H-NMR-Spektren treffen, welche bei **5a** und **5b** die für C-4 substituierte Pyridazine zu erwartenden Signale eines ABX-Systems, bei **6a** und **6b** nur jeweils zwei Singuletts (im Bereich 9,0–8,7 ppm, H-3 und H-6) aufweisen.

Im Gegensatz zu **4** führen Reaktionen der 4-Pyridazinylmethylchloride **7a**, **7b**, **7c** mit Natriummethanolat zu jeweils zwei Stellungsisomeren. Diesen müssen auf Grund der ¹H-NMR-Daten die Strukturen einerseits von 4-(α -Methoxyalkyl)pyridazinen (**8a**, **8b**, **8c**), andererseits von 4-Alkyl-5-methoxypyridazinen (**9a**, **9b**, **9c**) zukommen. Wie die nach Trennung der Isomerenpaare (durch Mitteldrucksäulenchromatographie) ermittelten Produktverteilungen zeigen, steht hier die Kernsubstitution im Vordergrund.

In Anbetracht dieser Befunde erschien es von Interesse, in die Untersuchung auch eine Verbindung miteinzubeziehen, bei der Position 5 des 1,2-Diazinsystems mit einem Substituenten besetzt ist. Geeignet erschien hierfür 4-(α -Chlorbenzyl)-5-methylpyridazin (**10**), das glatt aus (5-Methyl-4-pyridazinyl)phenylmethanol¹¹ mit Thionylchlorid unter den für die Darstellung von **4** beschriebenen Bedingungen erhalten werden konnte. Wie sich dünnstichtchromatographisch zeigen läßt, reagiert **10** mit Natriummethanolat erwartungsgemäß zu nur einem Produkt. Bei der in 72% Ausbeute (bezogen auf den Alkohol) analysenrein erhältlichen Substanz kann es sich jedoch nicht um den Methylether **11** handeln. Aus

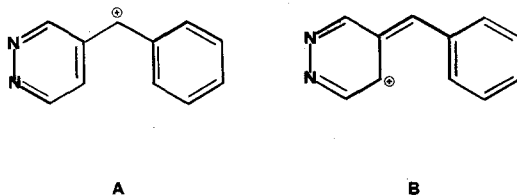
* Im Einklang mit Befunden am Benzhydrylchlorid bzw. 2- und 4-(α -Chlorbenzyl)pyridin⁷ ist bei sämtlichen Reaktionen von 4-(α -Chlorbenzyl)pyridazin mit Nucleophilen in wechselndem Ausmaß auch Bildung von Phenyl-4-pyridazinmethanon nachweisbar.

den ^1H -NMR-Daten geht vielmehr eindeutig hervor, daß der neuen Verbindung Struktur **12** (4-Benzyl-5-methoxymethylpyridazin) zukommen muß, in **10** somit überraschenderweise das δ -Kohlenstoffatom vom Nucleophil angegriffen wurde.



Daß bei den beiden Phenyl-4-pyridazinylmethylhalogeniden **4** und **10** am Diarylmethankohlenstoffatom kein Angriff durch Methoxidionen erfolgt, wird bei Berücksichtigung des Umstandes verständlich, daß ein Kation des Typs B – bedingt durch vergrößerte Konjugationsmöglichkeit – gegenüber einem Kation des Typs A begünstigt sein sollte. Auf

vergleichsweise erhöhte Stabilisierung der positiven Ladung am Benzylkohlenstoffatom ist es wohl zurückzuführen, daß man aus **7 c** neben 53% **9 c** auch 18% **8 c** erhält.



Im Gegensatz zu **4** und **7 c** hätte bei **10** ein Angriff des Nucleophils am Kohlenstoffatom 5 des 1,2-Diazins irreversible Aufhebung des aromatischen Charakters des Heterocyclus zur Folge, so daß hier Substitution am Kohlenstoffatom der Methylgruppe (möglicherweise unter Hydridverschiebung) erfolgt. Daß die Halogenide **7 a** und **7 b** mit Natriummethanolat auch unter Seitenkettensubstitution reagieren, erscheint plausibel, da intermediäre Ausbildung einer exocyclischen Doppelbindung bei Fehlen einer Konjugationsmöglichkeit zweifellos weniger begünstigt ist.

Das bemerkenswerte Reaktionsverhalten von 4-Pyridazinylmethylchloriden gegenüber Nucleophilen eröffnet einen Zugang zu bisher nicht bekannten 4,5-disubstituierten Pyridazinderivaten und erscheint angesichts der Regioselektivität, mit der die S_N -Reaktion von **4** mit Methoxidionen verläuft, vor allem im Hinblick auf ergiebige Synthesen von 4-Benzyl-5-alkoxy-pyridazinen von Interesse.

Dank

Für Unterstützung der vorliegenden Arbeit durch Sachbeihilfe danken wir der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien. Unser Dank gilt Herrn Dr. A. Nikiforov für Aufnahme der Massenspektren und Herrn E. Möllner für Aufnahme der IR-Spektren.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert), nicht korrigiert. IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Jasco IRA-1. UV-Spektren (Lösungsmittel: Ethanol): Beckman-25-Spektrophotometer. ^1H -NMR-Spektren (Lösungsmittel: CDCl_3 , wenn nicht anders vermerkt. δ -Werte gegen TMS als internen Standard): Varian EM 390 (90 MHz). MS-Spektren (70 eV): Varian MAT CH-7. GC: Varian VAE 1400 (N_2 , 25 ml/min; FID) 1,5 m $\times$ 6,35 mm Glassäule, gepackt mit 3% OV-101 auf Chromosorb WAW/DMCS. Mitteldrucksäulenchromatographie: Lobar-Fertigsäulen (Größe B, LiChroprep Si 60, 0,040–0,063 mm; Merck), 4–6 ml/min, Detektion bei 280 nm; vor Mitteldruck-SC wird jeweils durch Chromatographie an einer kurzen Kieselgelsäule vorgereinigt, Mischfraktionen werden durch wiederholte Chromatographie getrennt. SC: Kieselgel 60 (0,063–0,200 mm; Merck). DC: Plastikfolien, Kieselgel 60 F_{254} (Merck). Fließmittel A: Ethylacetat;

Fließmittel B: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10/0,5$; Fließmittel C: Ethylacetat/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5/1$; Fließmittel D: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat}/\text{CH}_3\text{OH} = 3/1/0,1$; Fließmittel E: Petrolether/Diethylamin/ $\text{CH}_3\text{OH} = 8/1/1$. Methanol wurde über frisch aktiviertem Molekularsieb $3 \text{ \AA}$ getrocknet, verwendeter Petrolether entsprach der Fraktion mit dem Siedebereich $50 - 70^\circ\text{C}$.

Elementaranalysen: Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.

α -(4-Pyridazinyl)benzylacetat (1b)

220 mg (1,18 mmol) **3**⁹, 306 mg (3 mmol) Acetanhydrid und 220 mg (1,8 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 20 ml CHCl_3 werden unter N_2 bei Raumtemp. gerührt, bis im DC (Fließmittel A) **3** nicht mehr nachweisbar ist (ca. 45 min). Nach SC unter Verwendung von Ethylacetat als Eluens erhält man aus Fraktion I ca. 8 mg Phenyl-4-pyridazinmethanon (nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum ident mit authent. Material⁹), aus Fraktion II 248 mg (92% d. Th.) **1b** als farbloses Öl, das bei -30°C zu Kristallen erstarrt. Schmp. $55 - 57^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228,3). Ber. C 68,41 H 5,30 N 12,27.

Gef. C 67,79 H 5,37 N 12,16.

$^1\text{H-NMR}$: 9,2 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,4 (m, 6 H, H-5, Phenyl-H), 6,88 (s, 1 H, Benzyl-H), 2,20 (s, 3 H, CH_3) ppm.

IR: $1730 (\text{CO}) \text{ cm}^{-1}$.

MS (20°C): m/e (%) = 228 (M^+ , 66), 186 (67), 168 (51), 140 (46), 139 (46), 115 (43), 114 (46), 49 (39), 43 (100).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 228,0894 \pm 0,0012$, $M_{\text{ber.}} = 228,0899$.

4-(α -Methoxybenzyl)pyridazin (1a)

Einer Lösung von 1,116 g (6 mmol) **3**⁹ in 180 ml CH_3OH werden unter N_2 2,556 g (18 mmol) CH_3I und 2,086 g (9 mmol) Ag_2O zugesetzt. Die Mischung wird 3 h unter Rühren auf $60 - 70^\circ\text{C}$ (Badtemp.) erhitzt. Man filtriert und bringt im Vak. zur Trockene. Nach Mitteldrucksäulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluens erhält man aus Fraktion I 220 mg Phenyl-4-pyridazinmethanon (nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum ident mit authent. Material⁹), aus Fraktion II 168 mg (14% d. Th.) **1a** als gelbes Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200,2).

$^1\text{H-NMR}$: 9,2 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,4 (m, 6 H, H-5, Phenyl-H), 5,26 (s, 1 H, Benzyl-H), 3,40 (s, 3 H, CH_3) ppm.

MS (40°C): m/e (%) = 200 (M^+ , 22), 121 (100), 105 (19), 77 (25).

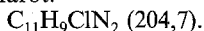
Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 200,0947 \pm 0,002$, $M_{\text{ber.}} = 200,09496$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-(α -Chloralkyl)pyridazine 4, 7b, 10

In eine Lösung von 1,5 mmol **3**⁹ bzw. 1-(4-Pyridazinyl)ethanol¹⁰ bzw. (5-Methyl-4-pyridazinyl)phenylmethanol¹¹ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Toluol}$ (2/1) wird bei 0°C trockenes HCl -Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Hierauf gibt man 1 ml SOCl_2 zu und rührt unter N_2 2 h bei $0 - 5^\circ\text{C}$, anschließend 5 h bei Raumtemp. Überschüssiges SOCl_2 wird durch wiederholtes Eindampfen mit Toluol im Vak. entfernt. Der Rückstand wird in wenig Eiswasser aufgenommen, die Lösung mit wäbr. NaHCO_3 -Lösung auf pH 8 gebracht und mit Diethylether $3 \times$ ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organ. Phasen über Na_2SO_4 wird im Vak. zur Trockene gebracht.

4-a-Chlorbenzylpyridazin (4)

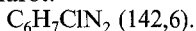
Ausb. 85% blaßgelbes Öl, das sich innerhalb weniger min dunkelblau verfärbt.



$^1\text{H-NMR}$: 9,3 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,6 (m, 1 H, H-5), 7,46 (s, 5 H, Phenyl-H), 6,12 (s, 1 H, Benzyl-H) ppm.

4-(1-Chlorethyl)pyridazin (7b)

Ausb. 85% blaßgelbes Öl, das sich innerhalb weniger min dunkelblau verfärbt.



$^1\text{H-NMR}$: 9,3 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,6 (m, 1 H, H-5), 5,12 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, CH—Cl), 1,84 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_3) ppm.

4-(a-Chlorbenzyl)-5-methylpyridazin (10)

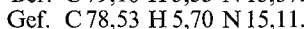
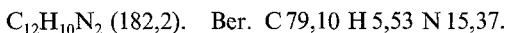
Ausb. 74% blaßgelbes Öl, das sich innerhalb weniger min dunkelblau verfärbt.



$^1\text{H-NMR}$: 9,37 (s, 1 H, H-3), 9,04 (s, 1 H, H-6), 7,47 (s, 5 H, Phenyl-H), 6,28 (s, 1 H, Benzyl-H), 2,29 (s, 3 H, CH_3) ppm.

4-(a-Methylenbenzyl)pyridazin

Eine Suspension von 340 mg (2 mmol) 4-Benzylpyridazin⁹, 360 mg Paraformaldehyd und 80 mg Ammonacetat in 8 ml Eisessig wird 80 min bei 100 °C (Badtemp.) erhitzt. Nach Erkalten verdünnt man mit 8 ml H_2O , alkalisiert mit konz. NH_4OH und schüttelt 3 × mit CHCl_3 aus. Die vereinigten CHCl_3 -Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch SC unter Verwendung von Ethylacetat als Eluens gereinigt. Ausb. 266 mg (73% d. Th.) gelbliches Öl, das bei -30°C zu Kristallen erstarrt. Schmp. $37-40^\circ\text{C}$ aus Diethylether/Petrolether.



$^1\text{H-NMR}$: 9,3 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,4 (m, 6 H, H-5, Phenyl-H), 5,80 (s, 2 H, CH_2) ppm.

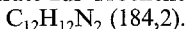
IR: 1610 (C=C) cm^{-1} .

MS (20 °C): m/e (%) = 182 (M^+ , 100), 153 (61), 152 (41), 76 (25), 51 (29).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 182,0849 \pm 0,0009$, $M_{\text{ber.}} = 182,0844$.

4-(a-Methylbenzyl)pyridazin

Eine Lösung von 182 mg (1 mmol) 4-(α -Methylenbenzyl)pyridazin in 30 ml CH_3OH wird mit 45 mg Pd/C versetzt und 2 h unter H_2 -Atmosphäre bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert, wäscht mit CH_3OH und bringt die vereinigten Filtrate zur Trockene. Es resultieren 168 mg (91% d. Th.) eines farblosen Öles.



$^1\text{H-NMR}$: 9,1 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,3 (m, 6 H, H-5, Phenyl-H), 4,15 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, Benzyl-H), 1,65 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_3) ppm.

MS (20 °C): m/e = 184 (M^+ , 100), 169 (23), 141 (40), 115 (44), 105 (72), 94 (55), 77 (44), 51 (26).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 184,1000 \pm 0,0009$, $M_{\text{ber.}} = 184,10005$.

Reaktion von 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol mit SOCl₂

In 1 ml SOCl₂ trägt man innerhalb 30 min unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 200 mg (1 mmol) feinst gepulvertes 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol¹¹ ein. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemp. tropft man eben soviel Petrolether zu, bis sich ein Öl abscheidet. Nach Dekantieren der überstehenden Lösung wird mit Petrolether gewaschen. Man nimmt den Rückstand in wenig Eiswasser auf, bringt mit wäßr. NaHCO₃-Lösung auf pH 8 und extrahiert mit Diethylether. Nach Trocknen der vereinigten organ. Phasen mit Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. verbleiben 185 mg gelbes Öl, das gemäß ¹H-NMR-Spektrum ein Gemisch aus 17 mol-% 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol, 30 mol-% 4-(α -Methylenbenzyl)pyridazin und 53 mol-% **7c** darstellt.

*4-(α -Chlor- α -methylbenzyl)pyridazin (**7c**)*

C₁₂H₁₁ClN₂ (218,7).

¹H-NMR: 9,2 (m, H-3, H-6), 7,6 (m, H-5), 7,4 (m, Phenyl-H), 2,30 (s, CH₃) ppm. Das Signal bei 7,6 ppm ist mit Resonanzlinien von 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol überlagert, die Signale bei 9,2 und 7,4 ppm zusätzlich noch von Resonanzen des 4-(α -Methylenbenzyl)pyridazin.

*4-Benzyl-5-methoxypyridazin (**2**)*

279 mg (1,5 mmol) **3**⁹ werden wie bei der Darstellung von **4** beschrieben mit SOCl₂ umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion setzt man unter guter Kühlung langsam eine aus 1 g Natrium und 20 ml trockenem CH₃OH bereitete NaOCH₃-Lösung zu und erhitzt 2 h zum Rückfluß. Man läßt erkalten, destilliert CH₃OH im Vak. ab, versetzt mit H₂O und extrahiert erschöpfend mit Diethylether. Die vereinigten organ. Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht. Nach Filtration über Kieselgel (Fließmittel A) und Kristallisation erhält man 234 mg (78% d. Th. bezogen auf **3**) farblose Kristalle, Schmp. 75–78 °C aus Toluol/Petrolether.

C₁₂H₁₂N₂O (200,2). Ber. C 71,98 H 6,04 N 13,99.

Gef. C 71,78 H 6,15 N 13,72.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 9,18 (s, 1 H, H-6), 8,93 (s, 1 H, H-3), 7,3 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,03 (s, 3 H, CH₃), 3,94 (s, 2 H, CH₂) ppm.

MS (50 °C): *m/e* (%) = 200 (*M*⁺, 100), 139 (29), 128 (19), 91 (26).

Bringt man **4** nach vorangehender Entfernung von Toluol wie oben beschrieben mit NaOCH₃ zur Reaktion, so läßt sich nach Aufarbeitung neben 67% **2** und 31% Phenyl-4-pyridazinmethanon⁹ 2% **1a** nachweisen.

*Reaktion von **7a** mit Natriummethanolat*

285 mg (1,73 mmol) **7a**¹⁰·HCl werden in 1 ml trockenem Toluol suspendiert und nach Zugabe einer aus 200 mg Natrium und 20 ml trockenem CH₃OH bereiteten NaOCH₃-Lösung 2 h zum Rückfluß erhitzt. Weitere Aufarbeitung wie bei **2** beschrieben. Durch Mitteldrucksäulenchromatographie (Fließmittel B) erhält man aus Fraktion I **8a**, aus Fraktion II **9a**.

*4-Methoxymethylpyridazin (**8a**)*

Ausb. 56 mg (26% d. Th.) farbloses Öl.

C₆H₈N₂O (124,1).

$^1\text{H-NMR}$: 9,3 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,6 (m, 1 H, H-5), 4,58 (s, 2 H, CH_2), 3,53 (s, 3 H, CH_3) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 124 (M^+ , 84), 81 (27), 55 (29), 47 (100), 41 (67).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 124,0636 \pm 0,0006$, $M_{\text{ber.}} = 124,0637$.

4-Methoxy-5-methylpyridazin (**9a**)

Ausb. 97 mg (45% d. Th.), farblose Kristalle, Schmp. 40–42 °C aus Diethylether/Petrolether.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (124,1). Ber. C 58,05 H 6,50 N 22,57.

Gef. C 57,73 H 6,42 N 22,48.

$^1\text{H-NMR}$: 9,29 (s, 1 H, H-3), 9,22 (s, 1 H, H-6), 4,19 (s, 3 H, OCH_3), 2,34 (s, 3 H, C-CH_3) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 124 (M^+ , 100), 67 (19), 55 (69), 41 (23).

Reaktion von **7b** mit Natriummethanolat

186 mg (1,5 mmol) 1-(4-Pyridazinyl)ethanol¹⁰ werden wie oben beschrieben zu **7b** umgesetzt. Reaktion von **7b** mit NaOCH_3 und weitere Aufarbeitung wie bei **2** beschrieben. Durch Mitteldrucksäulenchromatographie (Fließmittel C) erhält man aus Fraktion I **8b**, aus Fraktion II **9b**.

4-(1-Methoxyethyl)pyridazin (**8b**)

Ausb. 39 mg [19% d. Th. bezogen auf 1-(4-Pyridazinyl)ethanol] blaßgelbes Öl.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (138,2).

$^1\text{H-NMR}$: 9,2 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,5 (m, 1 H, H-5), 4,39 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, CH), 3,37 (s, 3 H, OCH_3), 1,44 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, C-CH_3) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 138 (M^+ , 38), 123 (37), 60 (100), 55 (18), 54 (23), 53 (31).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 138,07934 \pm 0,0007$, $M_{\text{ber.}} = 138,07931$.

4-Ethyl-5-methoxypyridazin (**9b**)

Ausb. 97 mg [47% d. Th. bezogen auf 1-(4-Pyridazinyl)ethanol] blaßgelbes Öl.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (138,2).

$^1\text{H-NMR}$: 8,94 (s, 1 H, H-6), 8,88 (s, 1 H, H-3), 4,03 (s, 3 H, OCH_3), 2,64 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2), 1,24 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, C-CH_3) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 138 (M^+ , 100), 137 (46), 68 (16), 66 (18).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 138,0795 \pm 0,0007$, $M_{\text{ber.}} = 138,07931$.

4-Benzyl-5-methoxymethylpyridazin (**12**)

100 mg (0,5 mmol) (5-Methyl-4-pyridazinyl)phenylmethanol¹¹ werden wie oben beschrieben zu **10** umgesetzt. Reaktion von **10** mit NaOCH_3 und Aufarbeitung wie bei **2** beschrieben. Nach Filtration über Kieselgel (Fließmittel A) erhält man 77 mg [72% d. Th. bezogen auf (5-Methyl-4-pyridazinyl)phenylmethanol] farblose durchsichtige Blättchen, Schmp. 51–52 °C aus Diethylether/Petrolether.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (214,3). Ber. C 72,87 H 6,59 N 13,07.

Gef. C 72,96 H 6,70 N 12,97.

$^1\text{H-NMR}$: 9,20 (s, 1 H, H-6), 8,97 (s, 1 H, H-3), 7,3 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,47 (s, 2 H, C-CH₂-O), 4,02 (s, 2 H, C-CH₂-C), 3,43 (s, 3 H, CH₃) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 214 (M^+ , 23), 182 (100), 154 (52), 153 (69), 128 (62), 115 (35).

UV λ_{max} (lg ϵ): 305 (2,6) nm.

Reaktion von **7c** mit Natriummethanolat

200 mg (1 mmol) 1-Phenyl-1-(4-pyridazinyl)ethanol¹¹ werden wie zuvor beschrieben mit SOCl₂ zur Reaktion gebracht. Das durch Zugabe von Petrolether gefällte Gemisch aus 4-(α -Methylenbenzyl)pyridazin und **7c** wird nach Waschen mit Petrolether in 1 ml trockenem CH₃OH aufgenommen und mit einer aus 100 mg Natrium und 3 ml trockenem CH₃OH bereiteten NaOCH₃-Lösung versetzt. Nach Erhitzen zum Rückfluß bringt man im Vak. zur Trockene, nimmt in wenig H₂O auf und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organ. Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht. Nach Mitteldrucksäulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluens erhält man aus Fraktion I 4-(α -Methylenbenzyl)pyridazin, aus Fraktion II **8c**, aus Fraktion III **9c**.

4-(α -Methoxy- α -methylbenzyl)pyridazin (**8c**)

Ausb. 26 mg [12% d. Th. bezogen auf 1-Phenyl-(4-pyridazinyl)ethanol bzw. 18% bezogen auf **7c**] blaßgelbe Kristalle, Schmp. 45–47 °C.

C₁₃H₁₄N₂O (214,3). Ber. C 72,87 H 6,59 N 13,07.

Gef. C 72,65 H 6,68 N 12,79.

$^1\text{H-NMR}$: 9,2 (m, 2 H, H-3, H-6), 7,4 (m, 6 H, H-5, Phenyl-H), 3,17 (s, 3 H, OCH₃), 1,87 (s, 3 H, C-CH₃) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 214 (M^+ , 14), 135 (100), 77 (15), 51 (11), 43 (27).

4-Methoxy-5-(α -methylbenzyl)pyridazin (**9c**)

Ausb. 77 mg [36% d. Th. bezogen auf 1-Phenyl-(4-pyridazinyl)ethanol bzw. 53% bezogen auf **7c**] farblose Kristalle, Schmp. 66–69 °C.

C₁₃H₁₄N₂O (214,3). Ber. C 72,87 H 6,59 N 13,07.

Gef. C 72,63 H 6,54 N 13,07.

$^1\text{H-NMR}$: 8,98 (s, 1 H, H-3), 8,91 (s, 1 H, H-6), 7,3 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,48 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, Benzyl-H), 3,98 (s, 3 H, OCH₃), 1,64 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, C-CH₃) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 214 (M^+ , 100), 199 (42), 128 (25), 115 (21), 105 (25), 91 (92).

Allgemeine Vorschrift zur Reaktion von 4-(α -Chlorbenzyl)pyridazin mit sekundären aliphatischen Aminen

372 mg (2 mmol) **3**⁹ werden wie bei der Darstellung von **4** beschrieben mit SOCl₂ umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird überschüssiges SOCl₂ durch wiederholtes Eindampfen mit Toluol entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Toluol aufgenommen, nach Zusatz von 40 ml frisch destillierter Base wird 3 h auf 100 °C (Badtemp.) erhitzt. Man destilliert Lösungsmittel und überschüssige Base im Vak. ab, nimmt in wenig H₂O auf, extrahiert erschöpfend mit CH₂Cl₂, trocknet die vereinigten organ. Phasen mit Na₂SO₄ und bringt im Vak. zur Trockene.

a) *Reaktion mit Morpholin*

Nach Mitteldrucksäulenchromatographie des Rückstandes unter Verwendung von Fließmittel D erhält man aus Fraktion I 22 mg Phenyl-4-pyridazinmethanon (nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum ident mit authent. Material⁹), und aus Fraktion II **5a**. Durch Steigerung des Methanolgehalts im Eluens auf 5% erhält man aus Fraktion III **6a**.

4-[α -(4-Morpholinyl)benzyl]pyridazin (**5a**)

Ausb. 250 mg (49% d. Th. bezogen auf **3**) farblose Prismen, Schmp. 102 – 105 °C aus Diethylether/Petrolether.

$C_{15}H_{17}N_3O$ (255,3). Ber. C 70,56 H 6,71 N 16,46.
Gef. C 70,45 H 6,79 N 16,16.

¹H-NMR: 9,4 (m, 1 H, H-3), 9,1 (m, 1 H, H-6), 7,6 (m, 1 H, H-5), 7,4 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,32 (s, 1 H, Benzyl-H), 3,7 (m, 4 H, CH₂–O–CH₂), 2,4 (m, 4 H, CH₂–N–CH₂) ppm.

MS (40 °C): m/e (%) = 255 (M^+ , 12), 176 (100), 115 (29), 105 (19), 56 (27).

4-Benzyl-5-(4-morpholinyl)pyridazin (**6a**)

Ausb. 107 mg (21% d. Th. bezogen auf **3**) farblose Nadeln, Schmp. 92 – 93 °C aus H₂O.

$C_{15}H_{17}N_3O$ (255,3). Ber. C 70,56 H 6,71 N 16,46.
Gef. C 70,52 H 6,68 N 16,70.

¹H-NMR: 8,92 (s, 1 H, H-6), 8,76 (s, 1 H, H-3), 7,3 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,01 (s, 2 H, Benzyl-H), 3,8 (m, 4 H, CH₂–O–CH₂), 3,1 (m, 4 H, CH₂–N–CH₂) ppm.

MS (60 °C): m/e (%) = 255 (M^+ , 100), 196 (39), 177 (47), 91 (46).

b) *Reaktion mit 1-Methylpiperazin*

Nach Mitteldrucksäulenchromatographie des Rückstandes unter Verwendung von Fließmittel E erhält man aus Fraktion I 52 mg Phenyl-4-pyridazinmethanon (nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum ident mit authent. Material⁹), aus Fraktion II **5b**, aus Fraktion III **6b**.

4-[α -(4-Methyl-1-piperazinyl)benzyl]pyridazin (**5b**)

Ausb. 220 mg (41% d. Th. bezogen auf **3**), blaßgelbes Öl.

$C_{16}H_{20}N_4$ (268,4).

¹H-NMR: 9,4 (m, 1 H, H-3), 9,1 (m, 1 H, H-6), 7,6 (m, 1 H, H-5), 7,4 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,35 (s, 1 H, Benzyl-H), 2,45 (s, 8 H, CH₂), 2,29 (s, 3 H, CH₃) ppm.

MS (20 °C): m/e (%) = 268 (M^+ , 13), 99 (52), 86 (63), 84 (100), 56 (41).

Hochaufgelöstes MS: $M_{\text{gef.}} = 268,1694 \pm 0,0015$, $M_{\text{ber.}} = 268,1688$.

4-Benzyl-5-(4-methyl-1-piperazinyl)pyridazin (**6b**)

Ausb. 102 mg (19% d. Th. bezogen auf **3**) farblose Prismen durch Befeuchten mit Diisopropylether, Schmp. 99 – 100 °C.

$C_{16}H_{20}N_4$ (268,4). Ber. C 71,61 H 7,51 N 20,88.
Gef. C 71,54 H 7,55 N 20,86.

¹H-NMR: 8,91 (s, 1 H, H-3), 8,70 (s, 1 H, H-6), 7,3 (m, 5 H, Phenyl-H), 4,01 (s, 2 H, Benzyl-H), 3,2 (m, 4 H, CH₂), 2,5 (m, 4 H, CH₂), 2,34 (s, 3 H, CH₃) ppm.

MS (50 °C): m/e (%) = 268 (M^+ , 28), 225 (33), 134 (42), 71 (36), 57 (40), 44 (35), 43 (100), 42 (40).

Literatur

- ¹ 21. Mitt.: *Haider N., Heinisch G., Kurzmann-Rauscher I., Wolf M.*, Liebigs Ann. Chem., eingereicht.
- ² Auszugsweise vorgetragen bei der 4. Wiss. Tagung der Österr. Pharmazeutischen Gesellschaft, Wien, Nov. 1983.
- ³ Teil der geplanten Dissertation von *R. Waglechner*.
- ⁴ *Kleemann A., Engel J.*, Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen, 2. Aufl., Bd. V. Stuttgart: Thieme. 1982.
- ⁵ *Harms A., Hespe W., Nauta W., Rekker R., Timmerman H., de Vries J.*, Drug Design, Bd. VI, S. 1. New York: Academic Press. 1975.
- ⁶ *Tilford C., Shelton R., Van Campen M.*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4001 (1948).
- ⁷ *Herstel H.*, Dissertation, Freie Universität, Amsterdam, 1969; und dort zitierte Literatur.
- ⁸ *Garland I., Hatton L., Leeds W., Parnell E.*, May and Baker Ltd., Ger. Offen. 2 557 956 (1976); Chem. Abstr. **85**, 177 470 (1976).
- ⁹ *Heinisch G., Jentzsch A., Pailer M.*, Monatsh. Chem. **105**, 648 (1974).
- ¹⁰ *Heinisch G.*, Monatsh. Chem. **104**, 1354 (1973).
- ¹¹ In Vorbereitung.
- ¹² *Yamashita M.*, Synthesis **1977**, 803.
- ¹³ *Merz A.*, Angew. Chem. **85**, 868 (1973).
- ¹⁴ *Harms A.*, N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h Brocades-Stheeman & Pharmacia, Belg. Pat. 628 167 (1963); Chem. Abstr. **60**, 11 942 (1964).
- ¹⁵ *Herstel H., van Hell G., Mulder D., Nauta W.*, Arzneim.-Forsch. **18**, 827 (1968).
- ¹⁶ *Baltzly R., Castillo J.*, Burroughs Wellcome & Co., U.S.-Pat. 2,630,435 (1953); Chem. Abstr. **48**, 2786 (1954).