

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten,

11. Mitt.¹:

5-Acyl-4-pyridazincarbonsäureester als „key intermediates“ für 4-Acylpyridazine und 4-Alkyl- bzw. 4-Arylpyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)one

Gottfried Heinisch* und Ingrid Kirchner

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

(Eingegangen 31. März 1978. Angenommen 14. April 1978)

*Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, XI: Ethyl-5-acyl-4-pyridazinecarboxylates as Key Intermediates for 4-Acylpyridazines and 4-Alkyl- or 4-Arylpyridazino[4,5-*d*]pyridazine-1(2*H*)ones*

A convenient general method of preparing 4-acylpyridazines (**4**) is reported. It involves homolytic acylation of ethyl-4-pyridazinecarboxylate yielding ethyl-5-acyl-4-pyridazinecarboxylates (**2**) which easily can be converted to **4** by alkaline hydrolysis followed by decarboxylation. The hitherto unknown pyridazino[4,5-*d*]pyridazine-1(2*H*)ones bearing an alkyl- or arylsubstituent on C-4 (**5a—g**) were prepared in quantitative yields by reaction of **2** with hydrazine.

(Keywords: 4-Acylpyridazines; Heterocyclic compounds; Pyridazines)

Alkyl- und Aryl-(4-pyridazinyl)-ketone via homolytische Acylierung

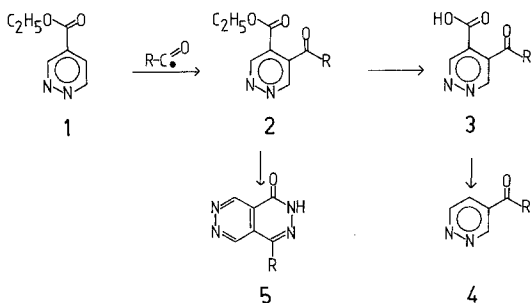
Ein allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von Alkyl- und Aryl-pyridazinyl-ketonen über direkte Einführung eines Acylrestes in das Pyridazinsystem war bisher — nicht zuletzt auf Grund der Resistenz des Heteroaromaten gegenüber *Friedel—Crafts*-Reaktionen — nicht bekannt². Auch Reaktionen von protoniertem Pyridazin mit Acylradikalen eignen sich nicht zur Darstellung von Monoacylpyridazinen, da hier — wie wir kürzlich gezeigt haben³ — überwiegend Disubstitution (an den Kohlenstoffatomen 4 und 5) eintritt.

Unser Interesse an (4-Pyridazinyl)-ketonen (4) als Synthesebausteine für potentielle Arzneistoffe veranlaßte uns zunächst der Frage nachzugehen, ob sich der Eintritt der zweiten Acylgruppe bei Reaktionsführung in neutralem Medium unterdrücken läßt.

Im Fall des Pyridazins ist nämlich Einsatz des Heteroaromaten in protonierter Form offenbar ebensowenig notwendige Voraussetzung für Positionselektivität des radikalischen Angriffs wie ein nucleophiler Charakter des Kohlenstoffradikals. Dies geht aus dem Umstand hervor, daß bei homolytischer Phenylierung von Pyridazin⁴ ebenso wie von Azolopyridazinen⁵ der Eintritt des Phenylrestes ausschließlich an den zu den Pyridazinringstickstoffatomen β -ständigen Kohlenstoffatomen erfolgt. In Abwesenheit von Säure war damit zu rechnen, daß die zunächst gebildeten Monoacylderivate — einerseits auf Grund ihrer geringeren Basizität, andererseits wegen erhöhter Lipophilie (Letzteres vor allem im Fall von Arylpyridazinen) — aus der Reaktionslösung ausfallen und somit einem weiteren radikalischen Angriff entzogen werden.

Tatsächlich läßt sich, wie Modellreaktionen mit Benzoylradikalen zeigten, auf diese Weise das Verhältnis Monoacylderivat: Diacylderivat wesentlich zugunsten des Ersteren verändert. Da dabei aber zugleich die Umsetzungs-raten stark absinken — nicht zuletzt deshalb, weil unter entsprechenden Bedingungen (siehe experimenteller Teil) auch der als Radikalquelle dienende Aldehyd nur unzureichend löslich ist — erscheint diese Vorgangsweise für synthetische Zwecke ungeeignet.

Ebensowenig zielführend in Hinblick auf Einführung einer einzelnen Acylgruppe erwies sich die Reaktion von protoniertem Pyridazin mit Paraldehyd in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid und Eisen(II)-sulfat, die wir ausgehend von unserer Beobachtung, daß Pyridazin mit symm. Trioxanylradikalen⁶ in befriedigender Ausbeute 4-Trioxanylpyridazin liefert⁷, gleichfalls untersuchten. Bei vergleichsweise niedrigen Umsetzungs-raten resultieren hier stets Gemische von Mono-⁸ und Diacetylpyridazin.



Einen einfachen, vielfältige Strukturvariationen ermöglichenden Weg zu 4-Acylpyridazinen fanden wir ausgehend vom Ethylester der gut zugänglichen⁸ Pyridazin-4-carbonsäure. Durch die Ethoxycarbonylgruppe ist in 1 eine der beiden einem radikalischen Angriff zugänglichen Positionen des Pyridazinsystems blockiert; der Angriff eines Acylradikals an der zweiten (C-5) sollte infolge des —*I*-Effekts des

Tabelle 1. Dargestellte Ethyl-5-acyl-4-pyridazincarboxylate (2)

Verb.	R	Ausbeute* (%)	Schmp. Lösungsmittel	Bruttoformel (Molmasse)	Elementaranalyse %C	%H	[Ber. (Gef.)] %N
2a	CH ₃	42	39—40° Diisopropylether	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ (194,2)	55,67 (55,98)	5,19 (4,99)	14,43 (14,15)
2b	CH ₂ —CH ₃	53	48—49° Diisopropylether	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ (208,2)	57,69 (57,77)	5,81 (5,81)	13,45 (13,46)
2c	(CH ₂) ₅ —CH ₃	55	34—35° Diisopropylether	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ (264,3)	63,62 (63,58)	7,63 (7,57)	10,60 (10,53)
2d	C ₆ H ₅	71	67—68° Diisopropylether	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ (256,3)	65,62 (65,81)	4,72 (4,76)	10,93 (10,87)
2e	<i>p</i> -OCH ₃ —C ₆ H ₄	75	117—118° Diethylether	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ (286,3)	62,93 (63,09)	4,93 (4,97)	9,78 (9,76)
2f	<i>p</i> -Cl—C ₆ H ₄	68	95—97° Diethylether	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ Cl (290,7)	57,84 (57,75)	3,81 (3,89)	9,64 (9,54)
2g	<i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄	62	74—75° Diisopropylether	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ Cl (290,7)	57,84 (57,74)	3,81 (3,83)	9,64 (9,62)

* Bezogen auf eingesetztes 1.

Tabelle 2. Protonenresonanz- und Infrarot-Daten der Ethyl-5-acyl-4-pyridazincarboxylate **2a**—**g**

Verb.	¹ H-NMR (60MHz, CDCl ₃) δ (ppm gegen TMS)		Acyl	IR (KBr) ν _{C=O} (cm ⁻¹)	
	Pyridazin	Ethylcarboxylat		Keton	Ester
2a	9,59 (s, 1H) 9,24 (s, 1H)	4,47 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,41 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	2,63 (s, 3H)	1716	1727
2b	9,59 (s, 1H) 9,22 (s, 1H)	4,45 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,43 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	2,89 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,27 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	1700	1723
2c	9,57 (s, 1H) 9,22 (s, 1H)	4,45 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 2,00—0,60 (m, 14H)	3,07—2,66 (m, 2H)	1710	1730
2d	9,66 (s, 1H) 9,23 (s, 1H)	4,15 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,10 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	7,90—7,36 (m, 5H)	1658	1730
2e	9,71 (s, 1H) 9,28 (s, 1H)	4,24 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,16 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	7,68 } AB-System, 4H <i>J</i> _{AB} = 9Hz 6,96 } 3,87 (s, 3H)	1680	1740
2f	9,68 (s, 1H) 9,26 (s, 1H)	4,24 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,15 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	7,83—7,24 (m, 4H)	1673	1730
2g	9,67 (s, 1H) 9,30 (s, 1H)	4,26 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz) 1,20 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	7,90—7,20 (m, 4H)	1680	1725

Substituenten stark begünstigt sein. Tatsächlich lassen sich durch Umsetzung von **1** mit Acylradikalen, wie an den Beispielen **2a—g** gezeigt (vgl. Tab. 1), Ethyl-5-acyl-4-pyridazincarboxylate in durchwegs befriedigenden Ausbeuten darstellen. Die Strukturzuordnung der neuen Verbindungen basiert auf dem Auftreten zweier Singulets in dem Resonanzbereich des ^1H -NMR-Spektrums, der für Protonen an den Kohlenstoffatomen 3 und 6 des Pyridazinsystems charakteristisch ist und der IR-Absorption in den für Carbonylgruppen von Estern und von Arylketonen typischen Frequenzbereichen (s. Tab. 2).

Tabelle 3. 5-Acyl-4-pyridazincarbonsäuren (**3**)

Verb.	<i>R</i>	Schmp.	Bruttoformel (Molmasse)	IR (KBr) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (cm^{-1})
3b	$\text{CH}_2\text{—CH}_3$	164—166° (Zers.)	$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (180,2)	1708
3c	$(\text{CH}_2)_5\text{—CH}_3$	140—142° (Zers.)	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (236,3)	1708
3d	C_6H_5	168—170° (Zers.)	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (228,2)	1710 (Carboxyl) 1678 (Keton)
3e	<i>p</i> - $\text{OCH}_3\text{—C}_6\text{H}_4$	195—197° (Zers.)	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (258,2)	1725 (Carboxyl) 1668 (Keton)
3f	<i>p</i> - $\text{Cl—C}_6\text{H}_4$	186—188° (Zers.)	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (262,7)	1720 (Carboxyl) 1675 (Keton)

Der elektronenabziehende Einfluß des eingetretenen Acylrestes erleichtert in weiterer Folge nicht nur die Hydrolyse der Estergruppe (die bisher nicht beschriebenen, in Tab. 3 zusammengestellten 5-Acyl-4-pyridazincarbonsäuren **3b—f** werden in quantitativer Ausbeute isoliert), sondern ermöglicht auch die Decarboxylierung der Carbonsäuren unter so milden Bedingungen, daß die gesuchten (4-Pyridazinyl)-ketone (**4b—f**) mit hoher Ausbeute in reiner Form anfallen. Die Sicherung der Struktur erfolgte bei den Verbindungen **4b** und **4d** durch Vergleich mit authentischem Material^{3,9} bei den bisher nicht bekannten Ketonen **4c**, **4e**, **4f** durch Elementaranalyse und spektroskopische Untersuchung (s. Tab. 4 und 5).

Ein einfacher Zugang zu 4-Alkyl- und 4-Aryl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)onen

Während sowohl Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1,4(2*H*,3*H*)dione¹⁰ als auch 1,4-Diaryl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazine³ aus funktionellen

Tabelle 4. Dargestellte 4-Acyl-pyridazine (4)

Verb.	R	Ausbeute (%)	Schmp. Lösungsmittel	Bruttoformel (Molmasse)	Elementaranalyse [Ber. (Gef.)] % C % H % N
4b	CH ₂ —CH ₃	80	<25° (Lit. ³ ; <25°) Ether/Petrolbenzin	C ₇ H ₈ N ₂ O (136,1)	— — —
4c	(CH ₂) ₅ —CH ₃	81	<25° Diisopropylether	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O (192,3)	68,72 8,39 14,57 (68,43) (8,22) (14,34)
4d	C ₆ H ₅	90	106—108° (Lit. ⁹ ; 106—108°) Benzol/Petrolbenzin	C ₁₁ H ₈ N ₂ O (184,2)	— — —
4e	p-OCH ₃ —C ₆ H ₄	90	106—107° Benzol/Petrolbenzin	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ · 1/3 H ₂ O (220,2)	65,45 4,88 12,72 (65,54) (4,83) (12,66)
4f	p-Cl—C ₆ H ₄	85	122—123° Benzol/Petrolbenzin	C ₁₁ H ₇ N ₂ OC1 (218,6)	60,43 3,23 12,81 (60,21) (3,45) (12,65)

Tabelle 5. Protonenresonanz- und Infrarot-Daten der 4-Acylpyridazine **4b**–**f**^a

Verb.	¹ H-NMR (60 MHz, CDCl ₃) δ (ppm gegen TMS)		IR ν _{C=O} (cm ⁻¹)
	Pyridazin (H-3, H-6)	Pyridazin (H-5), Acyl	
4c	9,76—9,43 (m, 2H)	8,03—7,83 (m, 1H) 3,23—2,89 (m, 2H) 2,40—0,69 (m, 11H)	1700 ^b
4e	9,72—9,39 (m, 2H)	8,06—7,70 (m, 3H) 7,32—6,92 (m, 2H) 3,96 (s, 3H)	1645 ^c
4f	9,57—9,34 (m, 2H)	7,92—7,37 (m, 5H)	1660 ^c

^a Die spektroskopischen Daten von **4b** und **4d** stehen in Einklang mit den Literaturangaben^{3,9}.

^b CHCl₃-Lösung.

^c KBr-Preßling.

Derivaten von Pyridazin-4,5-dicarbonsäuren bzw. aus 4,5-Diaroylpyridazinen erhalten werden können, waren Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)one mit einem Aryl- oder Alkylsubstituenten an C-4 bisher nicht zugänglich.

Mit der erfolgreichen Synthese der 5-Acyl-4-pyridazincarbonsäure-ester **2** gelang nun auch erstmals die Darstellung von Verbindungen des Typs **5**, die wir im Zusammenhang mit Versuchen zur Strukturmodifikation des 1-Hydrazino-phthalazins (Hydralazin^R) benötigten.

Von den verschiedenen untersuchten Ringschlußbedingungen erwies sich mehrestündiges Erhitzen von **2a**–**g** mit einem zweifach molaren Überschuß Hydrazinhydrat in ethanolischer Lösung als am besten geeignet, da hier die gesuchten 4-Alkyl- und 4-Arylpyridazino[4,5-*d*]pyridazine, wie an den Beispielen **5a**–**g** (Tab. 6) gezeigt, in quantitativer Ausbeute resultieren.

Aus dem Auftreten intensiver Absorptionsbanden zwischen 1670 und 1698 cm⁻¹ (vgl. Tab. 7) bei gleichzeitiger Abwesenheit von Banden im Bereich von O—H-Valenzschwingungen folgt, daß Verbindungen des Typs **5** im Kristall in der Oxo-Form vorliegen. Mit dem Vorliegen dieser tautomeren Form ist auch in methanolischer Lösung zu rechnen, wie aus der Tatsache hervorgeht, daß das UV-Spektrum von **5a** weitestgehende Analogie mit dem des Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)ons¹¹ aufweist (vgl. Abb. 1).

Im ¹H-NMR-Spektrum der Dimethylsulfoxid-Lösung von **5a** fällt auf, daß das Signal der Methylgruppe bei wesentlich höherem Feld erscheint als das der Methylgruppen im vollaromatischen 1,4-

Tabelle 6. Dargestellte Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)one (5)

Verb.	<i>R</i>	Schmp. Lösungsmittel	Bruttoformel (Molmasse)	Elementaranalyse [Ber.(Gef.)]		
				% C	% H	% N
5a	CH ₃	283—285° Ethanol	C ₇ H ₆ N ₄ O (162,2)	51,85 (51,60)	3,73 (3,73)	34,55 (34,41)
5b	CH ₂ —CH ₃	215—217° Ethanol	C ₈ H ₈ N ₄ O (176,2)	54,54 (54,47)	4,58 (4,55)	31,81 (31,87)
5c	(CH ₂) ₅ —CH ₃	145—146° Diisopropylether	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O (232,3)	62,05 (61,61)	6,94 (6,70)	24,12 (24,39)
5d	C ₆ H ₅	260—262° Ethanol	C ₁₂ H ₈ N ₄ O (224,2)	64,28 (63,94)	3,60 (3,66)	24,99 (24,94)
5e	<i>p</i> -OCH ₃ —C ₆ H ₄	276—278° Ethanol	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂ (254,3)	61,41 (61,00)	3,96 (3,95)	22,04 (22,25)
5f	<i>p</i> -Cl—C ₆ H ₄	285—287° Ethanol	C ₁₂ H ₇ N ₄ OCl (258,7)	55,72 (55,50)	2,73 (2,81)	21,67 (21,58)
5g	<i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄	246—248° Ethanol	C ₁₂ H ₇ N ₄ OCl (258,7)	55,72 (55,52)	2,73 (2,79)	21,67 (21,76)

Tabelle 7. Protonenresonanz- und Infrarot-Daten der Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)one 5a—g

Verb.	¹ H-NMR (60MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm gegen TMS)		IR (KBr) ν _{C=O} (cm ⁻¹)
	Pyridazin	Alkyl bzw. Aryl	
5a	9,86 (s, 2H)	2,63 (s, 3H)	1672
5b	10,07 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	3,12 (q, 2H <i>J</i> = 7Hz)	1676
	10,00 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	1,30 (t, 3H <i>J</i> = 7Hz)	
5c	9,90 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	3,20—2,80 (m, 2H)	1687
	9,82 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	1,97—0,53 (m, 11H)	
5d	9,97 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	7,86—7,52 (m, 5H)	1670
	9,54 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)		
5e	9,90 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	7,60	1698
	9,50 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	7,16	
		3,91 (s, 3H)	
5f	9,90 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	7,90—7,44 (m, 4H)	1670
	9,52 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)		
5g	9,90 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)	7,82—7,55 (m, 4H)	1690
	9,10 (d, 1H <i>J</i> = 2Hz)		

Dimethyl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazin*, ein Umstand der ebenfalls auf Vorliegen der Oxo-Form hindeutet. Die relative Intensität des N—H-Resonanzsignals unterschreitet jedoch, ebenso wie in den Spektren von **5b—g**, den berechneten Wert beträchtlich.

Ausgehend von 5-Acyl-4-pyridazincarbonsäureestern ergeben sich nicht nur rationelle, durch einfache Durchführbarkeit gekennzeichnete Synthesemöglichkeiten für (4-Pyridazinyl)-ketone und C-4 substituier-

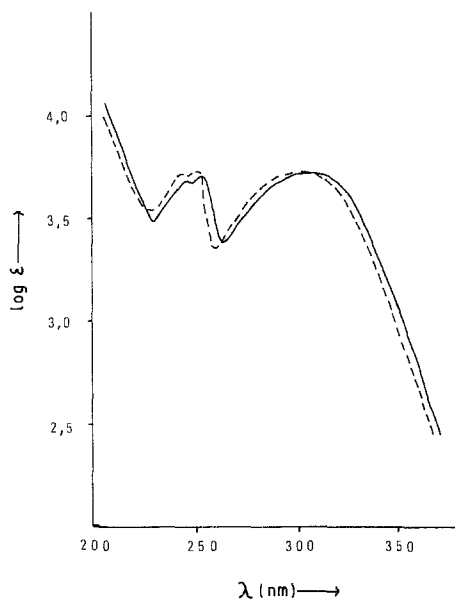


Abb. 1. UV-Spektren von 4-Methyl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)on (**5a**) (—) und Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)on¹¹ (---)

te Pyridazino[4,5-*d*]pyridazin-1(2*H*)one, Verbindungen dieses Typs sollten vielmehr auch einen Zugang zu carbocyclisch anellierten Pyridazinen ermöglichen. Diesbezügliche Untersuchungen von intramolekularen Reaktionen der Ester **2** bzw. der Carbonsäuren **3** sind zur Zeit im Gange.

* Die Darstellung dieser Verbindung, die nach Adembri et. al.¹⁰ aus 3,6-Dimethyl-4,5-pyridazindicarbonsäurediethylester nicht zugänglich ist, gelingt durch Reaktion von 4,5-Diacetylpyridazin mit Hydrazinhydrat.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): *Kofler*-Heiztischmikroskop. IR: Jasco-IRA-1. ^1H -NMR: Varian T-60. UV: Beckmann-25. GC: Erba Fractovap 2351 AC (FID-Detektor). MS: Varian MAT-111. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien, Dr. J. Zak.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danken wir Frau Ing. M. Thimmler, für die der Massenspektren Herrn W. Deimbacher.

Reaktion von Pyridazin mit Benzoylradikalen

0,8 g (10 mmol) Pyridazin wurden mit 3,2 g (30 mmol) Benzaldehyd, 2,7 g (30 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid und einer gesättigten wäßrigen Lösung von 8,35 g (30 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in dem in Tabelle 8 angeführten Reaktionsmedium bei 0–10° wie in Lit.⁹ angegeben, zur Reaktion gebracht. Nach erschöpfender Extraktion mit CHCl_3 wurden die vereinigten CHCl_3 -Auszüge mit Na_2SO_4 getrocknet. Die quantitative GC-Analyse erfolgte durch innere Eichung¹² mit 4-Benzoyl-⁹ und 4,5-Dibenzoylpyridazin⁹ (Glassäule 2 m $\times$ 3 mm, Phase 3% OV17 auf Chromosorb W AW DMCS, Trägergas N_2 , 30 ml/min, 80–280°, 10°/min, 280° 10 min).

Tabelle 8

Reaktionsmedium	Molverhältnis 4-Benzoylpyridazin/4,5-Dibenzoylpyridazin	Molprozent umgesetztes Pyridazin
20 ml 2N- H_2SO_4 + 15 ml CH_3COOH ⁹	1:20	51
40 ml H_2O + 30 ml CH_3COOH	1:12	24
15 ml H_2O + 30 ml CH_3COCH_3	1,5:1	22
7,5 ml CH_3COCH_3	1,5:1	11
8 ml H_2O	5,5:1	5

4,5-Diacetylpyridazin

1,6 g (20 mmol) Pyridazin werden mit 7,9 g (180 mmol) Acetaldehyd in Analogie zu Lit.³ zur Reaktion gebracht. Nach erschöpfender Extraktion der Reaktionslösung mit CHCl_3 wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand kristallisiert beim Befeuchten mit Diethylether. Aus Ether gelbe Kristalle; Schmp. 52–53°, Ausb. 1,0 g (31%). Die Substanz ist nur kurze Zeit (Lichtschutz) haltbar.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (164,2). Ber. C 58,53, H 4,91, N 17,06.
Gef. C 58,07, H 4,79 N 17,06.

MS: $m/e = 164$ (M^+).

IR (KBr): 1695 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,47$ (s, 2H), H-3, H-6; 2,64 ppm (s, 6H), CH_3 .

Reaktion von Pyridazin mit Paraldehyd

Zu einer Lösung von 2,4 g (30 mmol) Pyridazin und 39,6 g (300 mmol) Paraldehyd in 60 ml CH_3COOH und 150 ml 3proz. H_2SO_4 (45 mmol) werden bei $5-10^\circ$ gleichzeitig eine gesättigte wäßrige Lösung von 25,0 g (90 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 9 ml 30proz. H_2O_2 -Lösung (90 mmol) zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Auszüge werden nach Waschen mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung und Trocknen mit Na_2SO_4 im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch SC (Kieselgel 60, Dioxan) aufgetrennt. Aus den ersten Fraktionen erhält man gelbe Kristalle; Schmp. $52-53^\circ$ (Diethylether), Ausb. 0,5 g (10%).

Die Substanz ist nach Mischschmp. und spektroskopischen Daten ident mit 4,5-Diacetylpyridazin.

Aus den nachfolgenden Fraktionen erhält man durch Destillation im Kugelrohr (60° Badtemp., 10^{-1} mbar) 0,3 g (8,2%) 4-Acetylpyridazin⁸.

Darstellung der 5-Acyl-4-pyridazincarbonsäureethylester 2 aus 1 (allgemeine Arbeitsvorschrift)

Einer auf 0° gekühlten Lösung von 1,52 g (10 mmol) **1** in 20 ml (20 mmol) 2N- H_2SO_4 wird der entsprechende Aldehyd (30 mmol) und soviel Eisessig (15–100 ml bei **2c**, **2d**, **2f** und **2g**) zugesetzt, daß eben eine klare Lösung resultiert. Unter kräftigem Rühren tropft man bei $5-10^\circ$ gleichzeitig eine gesättigte wäßrige Lösung von 8,35 g (30 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 2,7 g (30 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid zu, und rührt nach Beendigung der Zugabe noch 1 h bei Raumtemperatur. Nach dreimaliger Extraktion mit CHCl_3 , Waschen der CHCl_3 -Auszüge mit Wasser und anschließend mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung trocknet man über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab.

Beim Befeuchten des Rückstandes mit Diethylether bzw. Diisopropylether kristallisieren **2e** und **2f** bzw. **2b**, **2c**, **2d** und **2g** werden durch Destillation im Kugelrohr von überschüssigem Aldehyd befreit und mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht.

2b–2g werden durch Umkristallisieren (Tab. 1) analysenrein erhalten. **2a** wird durch präparative Schichtchromatographie [PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck, Ethylacetat/Tetrachlorkohlenstoff (8/2), Elution mit Ethanol] gereinigt. (Bei Elution mit Methanol tritt partiell Umesterung ein.)

Hydrolyse der Ester 2 zu den Carbonsäuren 3 (allgemeine Arbeitsvorschrift)

5 mmol **2** werden in einer Lösung von 0,6 g NaOH in 40 ml 50proz. Ethanol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Ethanols im Vakuum werden **3b–f** durch Einstellen der Lösung auf pH = 2 mit 2N-Salzsäure gefällt. Ausb. quantitativ.

Darstellung der Acylpyridazine 4 aus 3 (allgemeine Arbeitsvorschrift)

2 mmol **3** werden im Kugelrohr (10^{-1} mbar) geschmolzen und 20 min bei einer Temperatur von 10° über dem Schmelzpunkt belassen. Die destillierten Acylpyridazine **4** werden durch Kristallisation gereinigt.

Darstellung der Pyridazino[4,5-d]pyridazin-1(2H)one (5) aus 2 (allgemeine Arbeitsvorschrift)

5 mmol **2** und 0,75 g (15 mmol) $N_2H_4 \cdot H_2O$ werden in 20 ml Ethanol 5 h zum Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten der Lösung kristallisieren **5a**, **5b**, **5d**, **5e**, **5f** und **5g** in > 98proz. Ausbeute. **5c** wird nach Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum und Befeuchten des Rückstandes mit Diisopropylether in quantitativer Ausbeute kristallin erhalten.

1,4-Dimethyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin

328 mg (2 mmol) 4,5-Diacetyl-pyridazin und 400 mg (8 mmol) $N_2H_4 \cdot H_2O$ werden in 2 ml Ethanol 3 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird nach Erkalten im Vakuum zur Trockene gebracht. Aus Benzol/Petrolbenzin (50—75°) gelbliche Kristalle; Schmp. 182—183°, Ausb. quantitativ.

$C_8H_8N_4$ (160,2). Ber. C 59,99, H 5,03, N 34,98.

Gef. C 59,78, H 5,06, N 34,71.

MS: $m/e = 160$ (M^+).

1H -NMR ($DMSO-d_6$, TMS intern): $\delta = 10,10$ (s, 2H), H-5, H-8; 3,01 ppm (s, 6H), CH_3 .

Literatur

- ¹ 10. Mitt.: G. Heinisch, A. Jentzsch und I. Kirchner, Tetrahedron Lett. **1978**, 619.
- ² R. Castle, Pyridazines. New York: J. Wiley. 1973.
- ³ M. Braun, G. Hanel und G. Heinisch, Mh. Chem. **109**, 63 (1978).
- ⁴ C. Atkinson und C. Sharpe, J. Chem. Soc. **1959**, 3040.
- ⁵ A. Furlan, M. Furlan, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem. **105**, 834 (1974).
- ⁶ G. Gardini, Tetrahedron Lett. **1972**, 4113.
- ⁷ G. Heinisch und I. Kirchner, unveröffentlicht.
- ⁸ G. Heinisch, Mh. Chem. **104**, 953 (1973).
- ⁹ G. Heinisch, A. Jentzsch und M. Pailer, Mh. Chem. **105**, 648 (1974).
- ¹⁰ M. Tišler, B. Stanovnik, Condensed Pyridazines including Cinnolines and Phthalazines (R. N. Castle, Hrsg.), S. 1013. New York: J. Wiley. 1973; G. Adembri, F. DeSio, R. Nesi und M. Scotton, J. Heterocycl. Chem. **12**, 95 (1975), sowie dort angeführte Literatur.
- ¹¹ G. Adembri, F. DeSio, R. Nesi und M. Scotton, Gazz. Chim. Ital. **102**, 169 (1972).
- ¹² R. Kaiser, Chromatographie in der Gasphase, Bd. I, S. 197. Mannheim: Bibliographisches Institut AG. 1960.