

Synthesen von Heterocyclen, 26. Mitt.:

Eine Synthese von Cyclen-4-pyridazoncarbonsäuren-(3)

Von

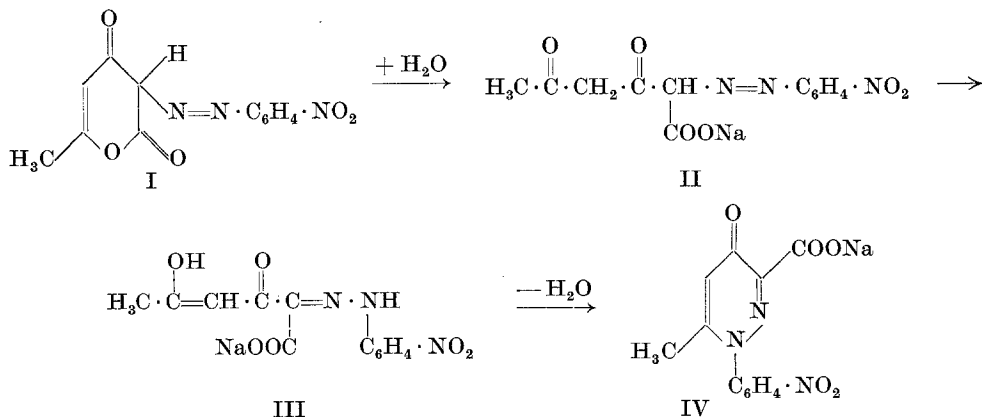
E. Ziegler¹ und **E. Nölken**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 30. August 1960)

Azokörper der 4-Hydroxy-2-pyrono-cyclene lassen sich in
Gegenwart von alkohol. Lauge in Cyclen-4-pyridazon-carbon-
säuren-(3)² (85—95% d. Th.) umwandeln.

Es sind relativ wenig Derivate des 4-Pyridazons bekannt. Einige hat
*J. F. Morgan*³ durch Umwandlung von Azokörpern des 2,4-Pyroneons
unter dem Einfluß von Alkalien dargestellt. So bildet sich z. B. aus
3,4-Dihydro-6-methyl-3-p-nitrophenylazo-1,2-pyran-2,4-dion I über die
mutmaßlichen Zwischenprodukte II und III in glatter Reaktion die 1,4-
Dihydro-6-methyl-1-(p-nitrophenyl)-4-oxopyridazin-3-carbonsäure IV.

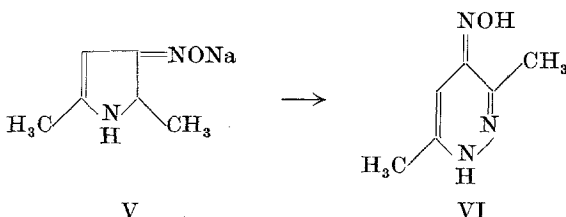


¹ Herrn Prof. Dr. O. Dischendorfer mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

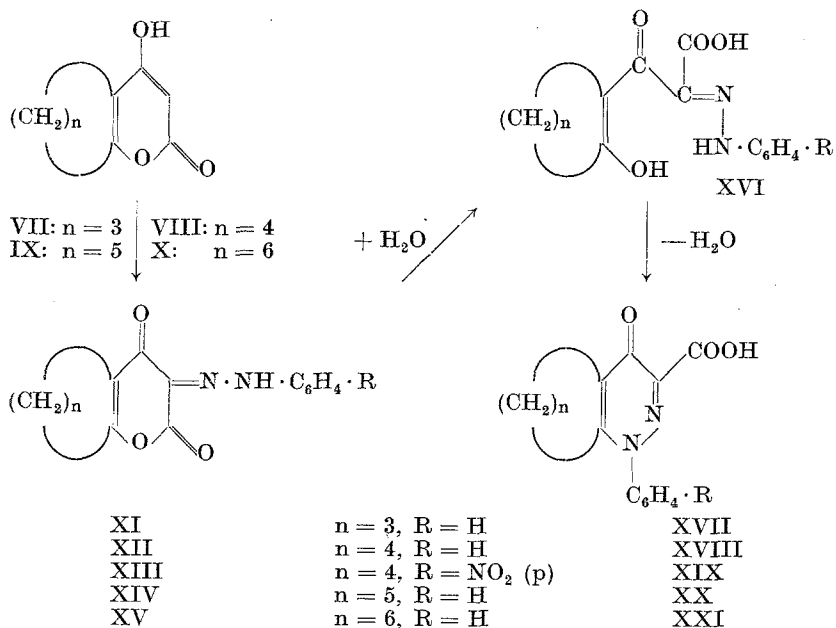
² Auszug aus der Dissertationsarbeit von E. Nölken, Univ. Graz, Juli 1958.

³ J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2253 (1948).

Ein weiteres Pyridazonderivat kann nach *T. Ajello*, *A. Miraglia* und *R. Torcetta*⁴ aus dem Pyrrol V mit Hydrazinhydrochlorid erhalten werden. Versuche der Autoren, das Oxim VI zu hydrolysieren, schlugen jedoch fehl.



Mit den 2,4-Pyrnonen konstitutionell verwandt sind die von *E. Ziegler*, *H. Junek* und *E. Nölken*⁵ entdeckten 4-Hydroxy-2-pyrnono-cyclene. Es schien daher naheliegend, diese Verbindungen der von *J. F. Morgan*³ beschriebenen Reaktionsfolge zu unterwerfen. Sie sind sehr reaktiv und lassen sich u. a. mit Diazoniumsalzen zu Azokörpern (XI—XV) umsetzen, die dann, wie hier beschrieben werden soll, der *Morganschen* Reaktion leicht zuführbar sind.



Eingehender untersucht haben wir das 4-Hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyrnon VIII (4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin), das quantitativ

⁴ Gazz. chim. ital. **77**, 525 (1947).

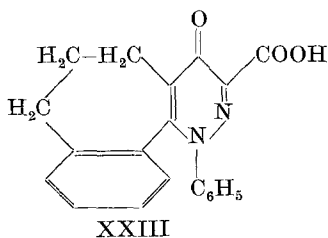
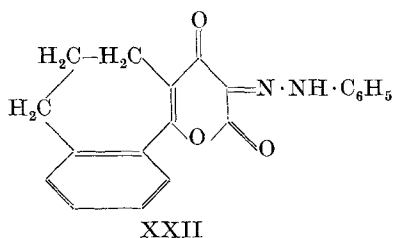
⁵ Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

zu den entsprechenden Azokörpern reagiert. Die analog gebauten Kupplungsprodukte des 4-Hydroxycumarins werden auf Grund ihrer Laugenunlöslichkeit allgemein als Triketochroman-hydrazone⁶ formuliert, welche Annahme auch für die Verbindungen XI bis XV gerechtfertigt erscheint. Damit erklärt sich zwanglos der glatte Verlauf der Reaktion über die Hydrolysenprodukte vom Typ XVI zu den Cyclen-4-pyridazon-3-carbonsäuren (85–95% d. Th.).

Die fast farblosen Endprodukte dieser durch Alkali bewirkten Umwandlung sind gut kristallisierende Substanzen, die sich in Bicarbonat lösen. Decarboxylierungsversuche brachten keinen Erfolg. Eine Veresterung der Carboxylgruppe gelang nur mit Hilfe von Diazomethan.

Die Cyclen-pyridazon-carbonsäuren XVIII und XIX bilden eine Brücke zu den Cinnolinen, deren Chemie⁷ schon eingehender durchforscht ist.

Als weiteres Beispiel einer derartigen Umwandlung sei noch die der Benzolazo-Verbindung des 4-Hydroxy-2-oxo-benzo[a]pyrano[2,3-b]cycloheptadiens⁸ (XXII) zu XXIII angeführt.



Azokörper des 4-Hydroxycumarins sind nach *J. F. Morgan*³ dieser Reaktion nicht zugänglich. Dies gilt, wie wir feststellen konnten, auch für analog gebaute Derivate des 1-Thio-4-hydroxy-cumarins, bei welchen wohl eine Aufspaltung des Heterorings durch Alkali, allerdings unter gleichzeitiger Hydrolyse bis zur Stufe der Thiosalicylsäure erfolgt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der I. R. Geigy A.G. (Basel) durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. *3-Phenylazo-4-hydroxy-5,6-trimethylen-2-pyron (XI)*: 0,4 g 4-Hydroxy-5,6-trimethylen-2-pyron VII werden mit der äquimolaren Menge Benzoldiazoniumsulfatlösung gekuppelt und das Reaktionsgemisch 1 Stde. bei 0°

⁶ *Ch. F. Huebner und K. P. Link*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 99 (1945).

⁷ *R. C. Elderfield*, Heterocyclic Compounds, Vol. 6, S. 136 (zusammenfassende Darstellung), Wiley, New York 1957.

⁸ *E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken*, Mh. Chem. **90**, 594 (1959).

stehen gelassen. Aus Äthanol braune Balken vom Schmp. 197—198° (u. Zers.) Ausb. 0,67 g (100% d. Th.).

$C_{14}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 65,61, H 4,72, N 10,93.
Gef. C 65,61, H 4,77, N 10,89.

2. *1-Phenyl-5,6-trimethylen-4-pyridazon-carbonsäure-(3)* (XVII): 0,2 g des Azokörpers XI löst man in 20 ml heißem Äthanol und fügt 2 ml n-NaOH zu. Nach einer Reaktionszeit von 7 Min. wird mit H_2O verdünnt und XVII mit HCl gefällt. Ausb. 0,17 g (85% d. Th.). Aus Äthanol lange Platten vom Schmp. 185°.

$C_{14}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 65,61, H 4,72, N 10,93.
Gef. C 65,43, H 4,78, N 10,85.

3. *3-Phenylazo-4-hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron* (XII): Aus 2,6 g 4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocumarin entstehen nach der Kupplung mit einer Diazoniumsalzlösung 4,4 g an XII. Aus Äthanol, Eisessig, Benzol, Essigester oder Trichloräthylen orangegefärbte Balken vom Schmp. 177°.

$C_{15}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 66,65, H 5,22, N 10,37.
Gef. C 66,77, H 5,26, N 10,29.

4. *1-Phenyl-5,6-tetramethylen-4-pyridazon-carbonsäure-(3)* (XVIII): 1,3 g Azokörper XII werden in 50 ml Äthanol gelöst und 0,2 g NaOH in 10 ml H_2O zugefügt. Man erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß und setzt XVIII mit HCl frei. Aus Äthanol, Butanol, Dioxan, Xylol oder Chlorbenzol farblose, lange Nadeln vom Schmp. 260° (u. Zers.) Ausb. 1,17 g (90% d. Th.).

$C_{15}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 66,65, H 5,22, N 10,37.
Gef. C 66,74, H 5,33, N 10,40.

5. *1-Phenyl-5,6-tetramethylen-4-pyridazon-carbonsäuremethylester-(3)*: 0,8 g der Carbonsäure XVIII werden in 80 ml Anisol gelöst, auf 0° gekühlt und innerhalb einer Stde. allmählich eine äther. Diazomethanlösung (0,25 g Gehalt) zugesetzt. Nach einigen Stdn. destilliert man das Anisol im Vak. ab und reibt das verbleibende Öl mit Äther an. Ausb. 0,7 g (83% d. Th.). Aus wenig Isopropyläther sechseckige Platten vom Schmp. 136°.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 67,59, H 5,67, N 9,85.
Gef. C 67,74, H 5,64, N 9,83.

6. *3-(p-Nitrophenylazo)-4-hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron* (XIII): Der auf die übliche Art aus VIII zugängliche Azokörper XIII kristallisiert aus Butanol oder Dioxan in Nadeln, aus Toluol oder Xylol in Spießen vom Schmp. 230° (u. Zers.) Ausb. quantitativ.

$C_{15}H_{13}N_3O_5$. Ber. C 57,14, H 4,16, N 13,33.
Gef. C 57,38, H 4,32, N 13,41.

7. *1-(p-Nitrophenyl)-5,6-tetramethylen-4-pyridazoncarbonsäure-(3)* (XIX): Die Umlagerung von XIII in XIX gelingt mit alkohol. Lauge innerhalb von 10 Min. Aus Alkohol, Xylol, Chlorbenzol oder Dioxan farblose Nadeln vom Schmp. 193°. Ausb. quantitativ.

$C_{15}H_{13}N_3O_5$. Ber. C 57,14, H 4,16, N 13,33.
Gef. C 57,47, H 4,11, N 13,05.

8. *1-(p-Nitrophenyl)-5,6-tetramethylen-4-pyridazon-carbonsäuremethylester-(3)*: In diesem Falle wird die Veresterung der Carbonsäure XIX (1 g) mit Diazomethan in Tetrahydrofuran (60 ml) durchgeführt. Aus Benzol

sechseckige Platten, aus Aceton Balken vom Schmp. 203—204°. Ausb. 1,05 g (100% d. Th.).

$C_{16}H_{15}N_3O_5$. Ber. C 58,35, H 4,59, N 12,76.
Gef. C 58,46, H 4,59, N 12,84.

9. *3-Phenylazo-4-hydroxy-5,6-pentamethylen-2-pyron (XIV)*: Aus 0,47 g 4-Hydroxy-5,6-pentamethylen-2-pyron IX werden 0,7 g (95% d. Th.) an Azoverbindung XIV erhalten. Aus Äthanol braune Plättchen vom Schmp. 159°.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 67,59, H 5,67. Gef. C 67,73, H 5,84.

10. *1-Phenyl-5,6-pentamethylen-4-pyridazon-carbonsäure-(3) (XX)*: Aus 0,4 g XIV bilden sich nach einer Reaktionszeit von 40 Min. 0,38 g (95% d. Th.) Pyridazon-carbonsäure XX. Aus Äthanol farblose Nadeln, aus Dioxan Quader vom Schmp. 224° (u. Zers.).

$C_{16}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 67,59, H 5,67, N 9,85.
Gef. C 67,75, H 5,70, N 9,83.

11. *3-Phenylazo-4-hydroxy-5,6-hexamethylen-2-pyron (XV)*: Die Kuppelung des Cycloocten-pyrons-(2,4) (X) verläuft quantitativ. Aus wenig Äthanol gelbbraune Balken vom Schmp. 148,5°.

$C_{17}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 68,43, H 6,08, N 9,39.
Gef. C 68,33, H 6,12, N 9,38.

12. *1-Phenyl-5,6-hexamethylen-4-pyridazon-carbonsäure-(3) (XXI)*: Die alkalisch-alkohol. Lösung des Azokörpers (0,3 g) wird 45 Min. zum Sieden erhitzt und XXI (0,27 g = 95% d. Th.) mit HCl gefällt. Aus Äthanol dünne, farblose Plättchen vom Schmp. 223—224° (u. Zers.).

$C_{17}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 68,43, H 6,08, N 9,39.
Gef. C 68,52, H 6,22, N 9,31.

13. *3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-benzo[a]pyrano[2,3-b]cycloheptadien (XXII)*: 4-Hydroxy-2-oxo-benzo[a]pyrano[2,3-b]cycloheptadien⁸ (0,2 g) reagiert mit Benzoldiazoniumsulfat quantitativ (0,29 g) zu XXII. Aus Äthanol rote, zu Sternchen verwachsene Balken vom Schmp. 187°.

14. *Pyridazon-carbonsäure XXIII*: 0,25 g des nicht weiter gereinigten Azokörpers XXII werden in 20 ml siedendem Äthanol mit 1 ml n-NaOH innerhalb von 20 Min. in XXIII umgelagert. Ausb. 0,22 g (88% d. Th.). Aus Äthanol bzw. Benzol farblose Prismen vom Schmp. 223°.

$C_{20}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 72,27, H 4,85, N 8,43.
Gef. C 72,36, H 4,98, N 8,50.

15. *3-Phenylazo-4-hydroxy-1-thiocumarin*: 0,4 g 4-Hydroxy-1-thiocumarin werden mit der entsprechenden Menge Diazoniumsalzlösung gekuppelt. Ausb. an gelbem Kupplungsprodukt 0,63 g (100% d. Th.). Aus Äthanol Kristallbüschel vom Schmp. 152°.

$C_{15}H_{10}N_2O_2S$. Ber. C 63,81, H 3,57, N 9,92, S 11,36.
Gef. C 63,55, H 3,57, N 10,00, S 11,27.

16. *2,2'-Dicarboxy-diphenyldisulfid*: Der unter 15. beschriebene Azokörper geht bei Behandeln mit heißer alkohol. Lauge nach 30 Min. in Lösung unter Bildung von Thioalicylsäure, die in Form ihres bekannten *Disulfides* (65% d. Th.) isoliert werden kann. Aus Eisessig Kristalle vom Schmp. 287—288°.

$C_{14}H_{10}O_2S_2$. Ber. C 54,89, H 3,29. Gef. C 54,51, H 3,30.