

ALFRED DORNOW und WERNER ABELE

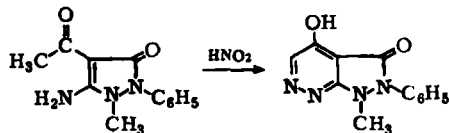
Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyklen, XXXII¹⁾Synthesen von Pyrazolo[3.4-*c*]pyridazinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

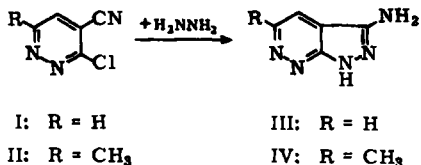
(Eingegangen am 11. Juni 1964)

Ausgehend von 5-Cyan-pyridazon-(6) und 3-Methyl-pyridazon-(6)-carbonsäure-(5) wurden das 1-*H*-Pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin und einige Derivate synthetisiert.

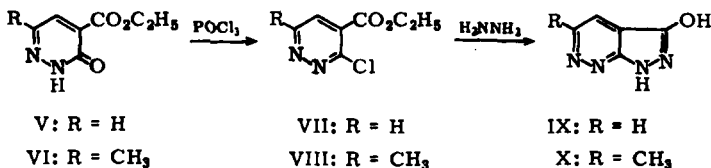
In der Literatur sind bisher nur wenige Derivate des Pyrazolo[3.4-*c*]pyridazins beschrieben. Der erste Abkömmling dieses Purinanalogs konnte aus 3-Amino-2-methyl-1-phenyl-4-acetyl-pyrazolon-(5) mit salpetriger Säure gewonnen werden²⁾:



J. DRUEY³⁾ sowie P. SCHMIDT und Mitarbb.⁴⁾ erhielten aus 6-Chlor-3.4-dimethyl-5-cyan-pyridazin mit Hydrazin 3-Amino-4.5-dimethyl-1-*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin. Analog setzten wir die aus 5-Cyan-pyridazon-(6) bzw. 3-Methyl-pyridazon-(6)-carbonsäure-(5)-amid mit Phosphoroxychlorid entstandenen 6-Chlor-5-cyan-pyridazine I und II mit Hydrazin zu den entsprechenden 3-Amino-1-*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazinen III und IV um:



Um zu den 3-Hydroxy-1-*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazinen zu gelangen, überführten wir die Pyridazon-(6)-carbonsäure-(5)-äthylester V und VI mit Phosphoroxychlorid in die 6-Chlor-pyridazin-carbonsäure-(5)-äthylester VII und VIII, die mit Hydrazin IX und X ergaben:



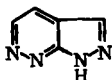
¹⁾ XXXI. Mittell.: A. DORNOW, H. PIETSCH und P. MARX, Chem. Ber. 97, 2647 [1964].

²⁾ H. STENZL, A. STAUB, CH. SIMON und W. BAUMANN, Helv. chim. Acta 33, 1183 [1950].

³⁾ Angew. Chem. 70, 5 [1958].

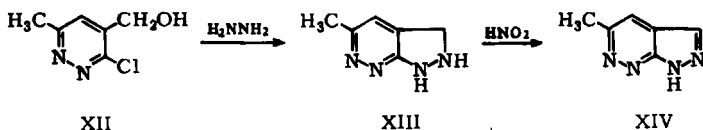
⁴⁾ P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER und M. WILHELM, Angew. Chem. 73, 15 [1961].

Die Grundverbindung dieses Ringsystems, das 1*H*-Pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin (XI), erhielten wir aus dem Diazoniumsalz des 3-Amino-1*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazins (III) durch Erhitzen in absol. Äthanol.



XI

Das 5-Methyl-Analogon stellten wir auf anderem Weg dar: Die Reduktion des 6-Chlor-3-methyl-pyridazin-carbonsäure-(5)-äthylesters (VIII) mit Lithiumalanat führte zum entsprechenden Alkohol (XII), der mit Hydrazin das 5-Methyl-2.3-dihydro-1*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin (XIII) lieferte. Mit salpetriger Säure entstand daraus das 5-Methyl-1*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin (XIV):



XII

XIII

XIV

Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. a) 6-Chlor-5-cyan-pyridazin (I): 5.0 g 5-Cyan-pyridazon-(6)⁵⁾ wurden in 20 ccm $POCl_3$ unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser 6 Stdn. auf 60–70° erwärmt. Das überschüss. $POCl_3$ wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Eiswasser gelöst. Nach dem Neutralisieren mit Soda wurde mit Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Das zurückgebliebene braune Öl wurde bei 90°/0.15 Torr destilliert, das Destillat mehrmals aus Petroläther umkristallisiert und sofort analysiert. Die farblosen Kristalle waren nach 2–3 Tagen völlig zersetzt. Ausb. 3.5 g (60% d. Th.), Schmp. 41–42°. Die Substanz war von M. ROVBA⁶⁾ nicht analysenrein erhalten worden.

$C_5H_2ClN_3$ (139.6) Ber. C 43.04 H 1.45 N 30.11 Gef. 43.36 H 1.70 N 30.48

b) 6-Chlor-3-methyl-5-cyan-pyridazin (II): 2.0 g 3-Methyl-pyridazon-(6)-carbonsäure-(5)-amid (Versuch 3.b) wurden in 10 ccm $POCl_3$ unter Zusatz einer Spur Wasser 5 Stdn. auf 70–80° erwärmt und wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 1.0 g (50% d. Th.), Zers.-P. 106° (Petroläther).

$C_6H_4ClN_3$ (153.6) Ber. C 46.93 H 2.63 N 27.36 Gef. C 47.22 H 2.61 N 27.49

2. a) 3-Amino-1*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin (III): Das Gemisch aus 2.0 g I in 10 ccm absol. Äthanol und 1.0 g 80-proz. Hydrazinhydrat wurde 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, anschließend i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Ausb. 1.2 g (62% d. Th.), Schmp. 236°.

$C_5H_5N_5$ (135.1) Ber. C 44.44 H 3.73 N 51.83 Gef. C 44.50 H 3.77 N 52.05

Hydrochlorid: Zers.-P. 290–300° (Methanol).

$C_5H_6N_5Cl$ (171.6) Ber. C 35.00 H 3.52 N 40.82 Gef. C 35.26 H 3.71 N 40.96

b) 3-Amino-5-methyl-1*H*-pyrazolo[3.4-*c*]pyridazin (IV): Aus 1.0 g II in 5 ccm absol. Äthanol und 0.5 g 80-proz. Hydrazinhydrat nach Aufarbeitung wie unter a) Ausb. 0.7 g (71% d. Th.), Zers.-P. 258° (Wasser).

$C_6H_7N_5$ (149.2) Ber. C 48.31 H 4.73 N 46.96 Gef. C 48.46 H 4.81 N 47.17

⁵⁾ P. SCHMIDT und J. DRUEY, Helv. chim. Acta 37, 138 [1954].

⁶⁾ Ann. Chimie 5, 351 [1960].

Hydrochlorid: Zers. bei 260—280° (Methanol).

$C_6H_8N_5Cl$ (185.6) Ber. C 38.82 H 4.34 N 37.73 Gef. C 38.71 H 4.25 N 38.02

3. a) *Pyridazon-(6)-carbonsäure-(5)-äthylester (V)*: 5.0 g *5-Cyan-pyridazon-(6)* wurden in 10 ccm absol. Äthanol und 10 g konz. Schwefelsäure 8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde auf 50 g Eis gegossen, mit Soda neutralisiert, nach mehrmaligem Extrahieren mit Chloroform die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückgebliebene Öl, das nur sehr träge kristallisierte, wurde bei 186°/1.5 Torr destilliert; aus wenig Benzol Schmp. 85°, Ausb. 4.0 g (58% d. Th.).

$C_7H_8N_2O_3$ (168.2) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66 Gef. C 49.84 H 4.80 N 16.81

Amid: Schmp. 270° (Wasser).

$C_5H_5N_3O_2$ (139.1) Ber. C 43.17 H 3.62 N 30.21 Gef. C 43.43 H 3.67 N 30.20

Hydrazid: Zers.-P. 240° (Wasser).

$C_5H_6N_4O_2$ (154.1) Ber. C 38.96 H 3.92 N 36.35 Gef. C 39.07 H 3.81 N 36.58

b) *3-Methyl-pyridazon-(6)-carbonsäure-(5)-äthylester (VI)*⁷⁾: 60 g *3-Methyl-pyridazon-(6)-carbonsäure-(5)*⁸⁾ wurden unter Rückfluß mit 120 ccm absol. Äthanol und 120 g konz. Schwefelsäure 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die braune Lösung auf 500 g Eis gegossen, mit Soda neutralisiert, der abgeschiedene Ester mit Chloroform aufgenommen und nach Abdestillieren des Lösungsmittels aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 50 g (70% d. Th.), Schmp. 117°.

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182.2) Ber. C 52.74 H 5.53 N 15.38 Gef. C 52.94 H 5.47 N 15.73

Amid: Schmp. 280° (Wasser).

$C_6H_7N_3O_3$ (153.1) Ber. C 47.05 H 4.61 N 27.44 Gef. C 47.46 H 4.68 N 27.23

Hydrazid: Schmp. 216° (Wasser).

$C_6H_8N_4O_2$ (168.2) Ber. N 33.32 Gef. N 33.25

4. a) *6-Chlor-pyridazin-carbonsäure-(5)-äthylester (VII)*: 4.0 g *V* in 20 ccm $POCl_3$ und wenige Tropfen Wasser wurden 6 Stdn. auf 70—75° erwärmt. Das überschüss. $POCl_3$ wurde i. Vak. abdestilliert, der braune Rückstand in Eiswasser gelöst, mit Soda neutralisiert, das chlorhaltige Produkt dann in Äther aufgenommen und nach Abdestillieren des Lösungsmittels aus wenig Petroläther umkristallisiert. Die anfangs farblosen Kristalle zersetzten sich nach wenigen Tagen unter Dunkelfärbung. Bei dem Versuch, die Substanz i. Vak. zu destillieren, trat vollständige Zersetzung ein. Ausb. 3.0 g (67% d. Th.), Schmp. 49° (Petroläther).

$C_7H_7ClN_2O_2$ (186.6) Ber. N 15.01 Gef. N 15.02

b) *6-Chlor-3-methyl-pyridazin-carbonsäure-(5)-äthylester (VIII)*: 20 g *VI* in 100 ccm $POCl_3$ und wenige Tropfen Wasser wurden 4 Stdn. auf 75—80° erwärmt. Aufarbeitung wie unter a). Ausb. 16—18 g (73—83% d. Th.), Schmp. 41° (Petroläther).

$C_8H_9ClN_2O_2$ (200.6) Ber. C 47.89 H 4.52 N 13.96 Gef. C 48.40 H 4.65 N 14.01

5. a) *6-Chlor-pyridazin-carbonsäure-(5)-amid*: 0.5 g *VII* wurden 2 Stdn. mit 5 ccm Äthanol. Ammoniak-Lösung bei 0° behandelt. Der Alkohol wurde i. Vak. abdestilliert und das zurück-

⁷⁾ I. SATODA, N. YOSHIDA und K. MORI, *Yakugaku Kenkyu* **28**, 609 [1956], *C. A.* **51**, 16483 [1957].

⁸⁾ R. F. HOMER, H. GREGORY und L. F. WIGGINS, *J. chem. Soc. [London]* **1948**, 2191.

gebliebene pulverförmige Reaktionsprodukt aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (63% d. Th.), Schmp. 72°.

$C_5H_4ClN_3O$ (157.6) Ber. C 38.12 H 2.56 N 26.67 Gef. C 38.00 H 2.71 N 26.78

b) 6-Chlor-3-methyl-pyridazin-carbonsäure-(5)-amid: Die Darstellung erfolgte wie unter a) mit 0.5 g VIII. Ausb. 0.3 g (70% d. Th.), Schmp. 206° (Wasser).

$C_6H_6ClN_3O$ (171.6) Ber. C 42.00 H 3.53 N 24.49 Gef. C 42.18 H 3.63 N 24.27

6. 6-Chlor-3-methyl-pyridazin-carbonsäure-(5)-hydrazid: 1.0 g VIII wurde in 10 ccm absol. Methanol gelöst und mit 0.31 g 80-proz. Hydrazinhydrat versetzt. Der Alkohol wurde i. Vak. langsam abgedunstet. Dabei schieden sich lange, farblose Nadeln ab, die aus Methanol umkristallisiert wurden. Die Substanz färbt sich bei 125° rot, ohne zu schmelzen, Zers.-P. 190°.

$C_6H_7ClN_4O$ (186.6) Ber. C 38.62 H 3.78 Gef. C 38.67 H 3.85

7. a) 3-Hydroxy-1H-pyrazolo[3.4-c]pyridazin (IX): 1.0 g VII wurde mit 5 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch verfärbte sich dabei unter heftiger Reaktion dunkelrot. Nach 15 Min. wurde das überschüss. Hydrazinhydrat i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst, filtriert und mit Eisessig angesäuert. Aus der dunkelroten Lösung schieden sich nach kurzer Zeit braunrote Kristalle ab, die abgesaugt und mit wenig Natronlauge in das gelbe Natriumsalz von IX übergeführt wurden. Mit Essigsäure wurde daraus die freie Verbindung zurückgewonnen. Ausb. 0.5 g (68% d. Th.), Zers.-P. 280–300° (Wasser).

$C_5H_4N_4O$ (136.1) Ber. C 44.12 H 2.96 N 41.17 Gef. C 43.87 H 3.08 N 41.43

b) 3-Hydroxy-5-methyl-1H-pyrazolo[3.4-c]pyridazin (X): 2.0 g VIII wurden in 10 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 1.2 g (80% d. Th.), Zers.-P. 190° (Wasser).

$C_6H_6N_4O$ (150.1) Ber. C 48.00 H 4.03 N 37.32 Gef. C 48.21 H 4.28 N 37.54

8. 1H-Pyrazolo[3.4-c]pyridazin (XI): 1.35 g (10.0 mMol) III wurden in 200 ccm siedendem absol. Äthanol gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit Eis gekühlt und bei 0° mit 0.9 g (10.0 mMol) Isopropylnitrit versetzt. Anschließend wurde mit einem Gemisch von 1.0 g (10.0 mMol) konz. Schwefelsäure in 10 ccm absol. Äthanol vorsichtig angesäuert. Die gelbe Lösung färbte sich dabei rot und schied einen rötlichen Niederschlag aus. Das Gemisch wurde 1 Stde. bei 0° geschüttelt und dann zum Sieden erhitzt. Dabei löste sich der Niederschlag unter Stickstoffentwicklung und Entfärbung auf. Der Alkohol wurde vertrieben, das zurückgebliebene Öl mit wenig Sodalösung neutralisiert und mit Äther mehrmals extrahiert. Beim Abdampfen des Äthers schieden sich gelbliche Kristalle ab, die bei 150°/0.5 Torr sublimiert wurden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol farbloses Kristallpulver, Ausb. 0.6 g (50% d. Th.), Schmp. 196°.

$C_5H_4N_4$ (120.1) Ber. C 49.99 H 3.36 N 45.65 Gef. C 49.57 H 3.11 N 46.55

Hydrobromid: Zers.-P. 165° (Eisessig).

$C_5H_5N_4Br$ (201.0) Ber. C 29.87 H 2.51 N 27.87 Gef. C 30.09 H 2.75 N 28.09

9. 6-Chlor-3-methyl-5-hydroxymethyl-pyridazin (XII): Zu 100 ccm trockenem Äther von –35° tropfte man unter Rühren im Laufe von 2 Stdn. gleichzeitig eine Lösung von 25 g (0.125 Mol) VIII in 250 ccm absol. Äther und 125 ccm einer 1 m äther. $LiAlH_4$ -Lösung. Dann wurde noch 2 Stdn. weitergerührt. Nach 13stdg. Stehenlassen bei –35° wurde unter Rühren mit feuchtem Äther zersetzt, auf Raumtemperatur gebracht, der entstandene Niederschlag abgesaugt, auf einer Tonplatte getrocknet und im Soxhlet mit Äther extrahiert.

Die beiden äther. Lösungen wurden getrennt aufgearbeitet. Aus der abgesaugten Lösung schied sich beim Abdestillieren des Äthers hauptsächlich Schmieren ab, aus denen sich durch Umkristallisieren aus absol. Äthanol nur 0.1 g eines sehr unreinen Produktes gewinnen ließ.

Die durch Extraktion erhaltene Substanz dagegen konnte ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen verwendet werden. Ausb. 4.0 g (20% d. Th.), Schmp. 180° (Äthanol).

$C_6H_7ClN_2O$ (158.6) Ber. C 45.44 H 4.45 N 17.66 Gef. C 45.70 H 4.60 N 17.73

10. *5-Methyl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (XIII)*: 1.0 g *XII* wurde 6 Stdn. mit 10 ccm 80-proz. *Hydrazinhydrat* auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (94% d. Th.), Schmp. 193°.

$C_6H_8N_4$ (136.2) Ber. C 52.92 H 5.92 N 41.15 Gef. C 52.96 H 5.79 N 40.92

11. *5-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (XIV)*: 0.68 g (5.0 mMol) *XIII* wurden in 2.5 ccm (5.0 mMol) $2n$ CH_3CO_2H und 25 ccm Wasser gelöst und unter Rühren mit 2.5 ccm (5.0 mMol) $2n$ $NaNO_2$ versetzt. Der gelatinöse Niederschlag wurde abgesaugt, an der Luft getrocknet und bei 150° im Ölpumpenvak. sublimiert. Ausb. 0.5 g (75% d. Th.), Schmp. 227° (Wasser).

$C_6H_6N_4$ (134.1) Ber. C 53.72 H 4.51 N 41.77 Gef. C 53.81 H 4.71 N 42.04
