

Neue kondensierte N-haltige Heterocyclen aus 3,6-Dichlor-4-pyridazincarbonsäurechlorid

Walter Ried* und Thomas A. Eichhorn¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt (Main) 70

Eingegangen am 9. Juni 1988

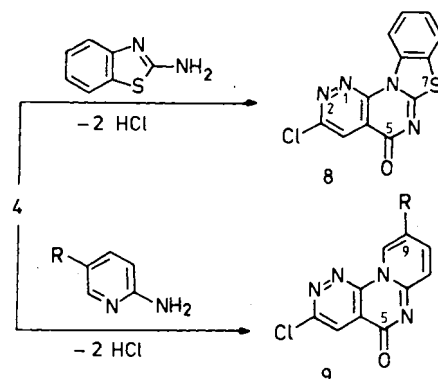
Novel Fused N-Heterocycles Derived from 3,6-Dichloro-4-pyridazincarboxyl Chloride

3,6-Dichloro-4-pyridazincarboxyl chloride (**4**) reacts with primary amines to yield the N-containing fused heterocyclic compounds **2**, **8**, and **9a, b**. **4** forms the pyridazino-oxadiazepines **7a–d** with the in situ generated hydroxyguanidines **6a–d**. The diazocinedione **1** is obtained by reaction of 3,6-dichloro-4-pyridazincarboxamide (**3**) with anthranilic acid methyl ester.

Das leicht zugängliche 3,6-Dichlor-4-pyridazincarbonsäurechlorid (**4**)²⁾ bietet sich aufgrund seiner Reaktivität als Heterocyclen-Synthesebaustein an. Durch Reaktion mit verschiedenen Aminverbindungen werden weitere, unseres Wissens bisher unbekannte kondensierte N-Heterocyclen erhalten.

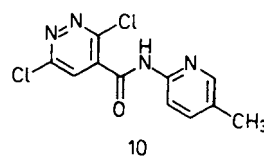
Durch Reaktion von **4** mit 2-Aminothiazol entsteht zunächst das entsprechende Amid, das jedoch nicht isoliert, sondern sofort als Rohprodukt weiter eingesetzt wird. Thermisch läßt es sich in DMF bei 100°C zum Thiazolo[2',3':2,3]pyrimido[4,5-c]pyridazinon **2** cyclisieren. Aus Benzothiazol und **4** erhält man in analoger Reaktion das Pyridazino[4',3':5,6]pyrimido[2,1-b]benzothiazolon **8**.

Auch 2-Aminopyridin oder 2-Amino-5-methylpyridin bilden mit **4** die entsprechenden Amide, die ebenfalls als Rohprodukte für die Cyclisierungen zu den Pyrido[2',1':2,3]pyrimido[4,5-c]pyridazinonen **9a** und **9b** verwendet werden. Das Amid **10** kann auch rein



5–7	a	b	c	d	9	R
R				$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	a	H
					b	CH ₃

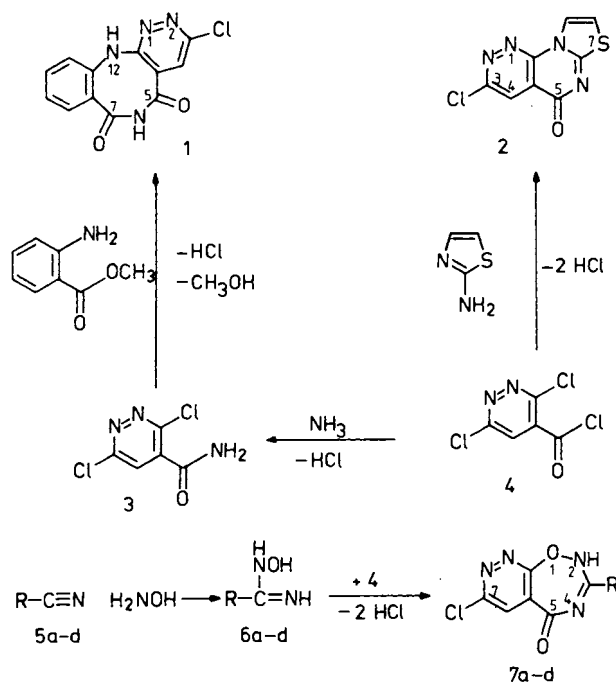
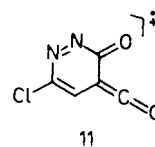
erhalten werden. Die spektroskopischen Daten zeigen, daß das Aminopyridin wie mit 2-Chlornicotinoylchlorid³⁾ an der Aminogruppe reagiert.



Die Verbindungen **2**, **8** und **9a, b** sind kristalline, gelbe Feststoffe, deren Struktur durch IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht wurde. Die Elementaranalysen sowie Massenspektren stehen im Einklang mit den angegebenen Konstitutionen.

Die aus den Dialkylcyanamiden **5a–d** und Hydroxyamin zugänglichen Hydroxyguanidine **6a–d** werden analog zur Darstellung anderer Hydroxyguanidine⁴⁾ in situ hergestellt. Umsetzung von **6a–d** mit dem Säurechlorid **4** führt zu den Pyridazino[4,3-]1,2,4-oxadiazepinonen **7a–d**. Wiederum kann als Zwischenstufe ein Amid angenommen werden. Aus der Lage der C=O-Absorption in den IR-Spektren von **7a–d** bei 1670–1680 cm⁻¹ ist zu folgern, daß kein O-Acylierungsprodukt vorliegt. Ein Ringschluß unter Einbeziehung der beiden verfügbaren N-Atome von **6a–d** kann aufgrund des Fehlens einer OH-Absorption in den IR-Spektren ausgeschlossen werden.

In den Massenspektren wird außerdem ein Fragment **11** gefunden, das die angegebene Struktur voraussetzt.



Qualitative Nachweise einer OH-Gruppe gelingen ebenfalls nicht, der Test auf eine sekundäre Aminogruppe verläuft dagegen positiv⁶. Die starke Tieffeldverschiebung von 13–14 ppm der NH-Signale in den ¹H-NMR-Spektren von **7a–d** spricht gegen eine Amidgruppe. So können die angegebenen Strukturen als gesichert gelten.

Das Säurechlorid **4** bildet mit Ammoniak leicht das 3,6-Dichlor-4-pyridazincarboxamid (**3**)⁵, das seinerseits mit Anthranilsäure-methylester in THF/Eisessig in 64% Ausbeute das Benzo[*g*]pyridazino[3,4-*b*][1,5]diazocin-5,7-dion (**1**) als gelben, mikrokristallinen Feststoff ergibt, dessen Struktur ebenfalls mit den spektroskopischen Daten übereinstimmt.

Wir danken der *Hoechst AG* und der *Degussa AG* für Chemikalienspenden, dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kupferblock. — IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer 398. — ¹H-NMR-Spektren ([D₆]DMSO, TMS als innerer Standard): Varian EM 360 (60 MHz), Bruker WM 300 (270 MHz). — ¹³C-NMR-Spektren ([D₆]DMSO, TMS als innerer Standard): Bruker AM 300. — Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid.

Verbindungen 2, 8, 9a, b und 10. — *Allgemeine Vorschrift:* Zu 2.11 g (10 mmol) **4** in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 20 mmol der entsprechenden Aminoverbindung, in 40 ml THF gelöst, zugetropft. Man rührt 12 h bei Raumtemp. und entfernt das Lösungsmittel i.Vak. Der Rückstand wird mit 50 ml Methanol aufgenommen und 2 h gerührt. Man filtriert vom Unlöslichen ab, wäscht mit Methanol nach und entfernt das Lösungsmittel i.Vak. Das Amid **10** kann durch Umkristallisation aus Methanol als farbloser Feststoff erhalten und in der folgenden Stufe eingesetzt werden. Zu den rohen Amiden gibt man 60 ml DMF und erhitzt 8 h auf 100°C. Nach Abkühlen verdünnt man mit 300 ml Dichlormethan und versetzt mit 100 ml 2 N wäßriger KOH. Es wird 6 h gerührt, wobei eine kräftige Durchmischung stattfinden soll. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Umkristallisation aus Essigester/Methanol ergibt die reinen Produkte.

3-Chlor-5H-thiazolo[2',3':2,3]pyrimido[4,5-c]pyridazin-5-on (2): Ausb. 1.15 g (48%), gelbe Nadeln, Schmp. 263–266°C. — IR (KBr): $\nu = 3110 \text{ cm}^{-1}$, 3080, 3060, 3040 (CH), 1640 (C=O), 1550 (C=N, C=C). — ¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 7.50$ (d, *J* = 4 Hz, 1H, 9-H), 8.50 (s, 1H, 4-H), 8.65 (d, *J* = 4 Hz, 1H, 8-H).

C₈H₃ClN₄OS (238.7) Ber. C 40.28 H 1.27 N 23.48
Gef. C 40.32 H 1.50 N 23.28

3-Chlor-5H-pyridazino[4',3':5,6]pyrimido[2,1-b]benzothiazol-5-on (8): Ausb. 1.18 g (41%), gelbe Nadeln, Schmp. 304°C. — IR (KBr): $\nu = 3120 \text{ cm}^{-1}$, 3070, 3040, (CH), 1660 (C=O), 1580, 1570, 1550 (C=N, C=C). — ¹H-NMR (270 MHz): $\delta = 7.55$ –7.62 (m, 1H, 9-H), 7.69–7.76 (m, 1H, 10-H), 8.10–8.14 (m, 1H, 8-H), 8.53 (s, 1H, 4-H), 9.24–9.28 (m, 1H, 11-H).

C₁₂H₅ClN₄OS (288.7) Ber. C 49.92 H 1.75 N 19.41
Gef. C 49.71 H 1.86 N 19.57

3-Chlor-5H-pyrido[2',1':2,3]pyrimidino[4,5-c]pyridazin-5-on (9a): Ausb. 1.05 g (45%), gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 296°C. — IR (KBr): $\nu = 3120 \text{ cm}^{-1}$, 3060 (CH), 1650 (C=O), 1625 (C=N, C=C). — ¹H-NMR (300 MHz, CF₃CO₂D): $\delta = 10.36$ (d,

J = 6 Hz, 10-H), 8.85 (s, 1H, 4-H), 8.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 8.00–8.10 (m, 2H, 7-H, 9-H).

C₁₀H₅ClN₄O (232.6) Ber. C 51.63 H 2.17 N 24.08
Gef. C 51.46 H 2.36 N 24.26

3-Chlor-9-methyl-5H-pyrido[2',1':2,3]pyrimidino[4,5-c]pyridazin-5-on (9b): Ausb. 1.01 g (41%), gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 291°C. — IR (KBr): $\nu = 3040 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 1630 (C=O), 1570, 1545 (C=N, C=C).

C₁₁H₇ClN₄O (246.6) Ber. C 53.57 H 2.86 N 22.72
Gef. C 53.37 H 3.03 N 22.98

3,6-Dichlor-N-(5-methyl-2-pyridyl)-4-pyridazincarboxamid (10): Ausb. 1.95 g (69%), farblose Kristalle, Schmp. 289°C. — IR (KBr): $\nu = 3200 \text{ cm}^{-1}$, 3150 (NH), 3060, 2980, 2900 (CH), 1710, 1680 (C=O), 1630, 1590 (C=N, C=C). — ¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 2.35$ (s, 3H, CH₃), 7.70–8.00 (m, 1H, Pyridin-3-H), 8.10–8.50 (m, 2H, Pyridin-4-H, Pyridin-6-H), 8.55 (s, 1H, Pyridazin-H), 11.35 (s, 1H, Amid-NH).

C₁₁H₈Cl₂N₄O (283.1) Ber. C 46.67 H 2.85 N 19.79
Gef. C 46.52 H 2.56 N 19.43

1,2,4-Oxadiazepine 7a–d. — *Allgemeine Vorschrift:* 1.39 g (20.0 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden zusammen mit 2.05 g (25.0 mmol) Natriumacetat und 20.0 mmol eines Cyanamids **5a–d** in 25 ml DMF 3 d bei Raumtemp. gerührt. Zu der entstehenden Suspension tropft man eine Lösung von 4.23 g (20.0 mmol) des Säurechlorids **4** und 4.09 g (40.0 mmol) Triethylamin in 20 ml DMF. Für 4 h wird auf 100°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographiert man an SiO₂ (Säule: Durchmesser = 2 cm, Länge = 25 cm). Aus der vorlaufenden gelben Phase werden die Verbindungen **7a–d** erhalten.

7-Chlor-3-pyrrolidinopyridazino[4,3-f]-1,2,4-oxadiazepin-5(2H)-on (7a): Ausb. 2.78 g (52%), orangefarbene Nadeln, Schmp. 239°C. — IR (KBr): $\nu = 3200 \text{ cm}^{-1}$, 3120 (NH), 3040, 2920, 2870 (CH), 1675 (C=O). — ¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 3.30$ –3.55 (m, Pyrrolidin-H), 8.10 (s, 1H, 6-H), 12.95 (s, 1H, NH).

C₁₀H₁₀ClN₅O₂ (267.7) Ber. C 44.87 H 3.77 N 26.16
Gef. C 44.72 H 3.91 N 25.86

7-Chlor-3-piperidinopyridazino[4,3-f]-1,2,4-oxadiazepin-5(2H)-on (7b): Ausb. 1.18 g (42%), gelbe Kristalle, Schmp. 228°C. — IR (KBr): $\nu = 3120 \text{ cm}^{-1}$, 3070 (NH), 3020, 2920, 2840 (CH), 1670 (C=O), 1595, 1555 (C=N, C=C).

C₁₁H₁₂ClN₅O₂ (281.7) Ber. C 46.90 H 4.29 N 24.86
Gef. C 46.86 H 4.31 N 24.97

7-Chlor-3-morpholinopyridazino[4,3-f]-1,2,4-oxadiazepin-5(2H)-on (7c): Ausb. 2.55 g (45%), gelbe Kristalle, Schmp. 234°C. — IR (KBr): $\nu = 3140 \text{ cm}^{-1}$, 3080 (NH), 3020, 2940, 2920, 2880, 2860, 2840 (CH), 1675 (C=O), 1595, 1560 (C=N, C=C).

C₁₀H₁₀ClN₅O₃ (283.7) Ber. C 42.34 H 3.55 N 24.69
Gef. C 42.33 H 3.59 N 24.39

7-Chlor-3-(dimethylamino)pyridazino[4,3-f]-1,2,4-oxadiazepin-5-on (7d): Ausb. 0.97 g (40%), gelbe Kristalle, Schmp. 221°C. — IR (KBr): $\nu = 3120 \text{ cm}^{-1}$, 3080 (NH), 3020, 2950, 2920, 2880, 2840 (CH), 1680 (C=O), 1595, 1560 (C=N, C=C).

C₈H₈ClN₅O₂ (241.6) Ber. C 39.77 H 3.34 N 28.98
Gef. C 39.55 H 3.38 N 28.69

3,6-Dichlor-4-pyridazincarboxamid (3): In einer Lösung von 6.34 g (30.0 mmol) **4** in 50 ml wasserfreiem THF wird 0.5 h ein kräftiger Strom NH₃ eingeleitet. Man rührt noch 6 h bei Raumtemp., engt auf 1/3 des Volumens ein und filtriert den Niederschlag ab. Das Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen und aus Ethanol

umkristallisiert; Ausb. 4.95 g (86%) farblose Kristalle, Schmp. 177°C (Lit.⁵⁾ 178–179°C).

3-Chlorbenzo[*g*]pyridazino[3,4-*b*][1,5]diazocin-5,7-(6*H*,12*H*)-dion (**1**): 4.54 g (30.0 mmol) Anthranilsäure-methylester und 5.76 g (30.0 mmol) Amid **3** werden in 30 ml wasserfreiem THF und 30 ml Eisessig 3 d unter Rückfluß erhitzt. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, der abfiltriert und mit Methanol gewaschen wird. Das Rohprodukt wird zweimal mit je 50 ml DMF ausgekocht und vom Unlöslichen abfiltriert. **1** fällt beim Einengen aus und kann aus DMF/DMSO umkristallisiert werden; Ausb. 4.94 g gelbes, mikrokristallines Pulver, Schmp. 338–342°C (Zers., geschlossenes Röhrchen). — IR (KBr): $\nu = 3120 \text{ cm}^{-1}$, 3160 (NH), 3050 (CH), 1685, 1670 (C=O). — ¹H-NMR (270 MHz): $\delta = 7.60\text{--}7.70$ (m, 1H, 9-H), 7.81–7.86 (m, 1H, 11-H), 7.93–8.05 (m, 2H, 4-H, 10-H), 8.09 (s, 1H, 12-H), 8.32 (s, 1H, 6-H), 8.35 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, 8-H).

C₁₂H₇ClN₄O₂ (274.7) Ber. C 52.48 H 2.57 N 20.40
Gef. C 52.46 H 2.56 N 20.28

CAS-Registry-Nummern

1: 115983-47-6 / 2: 115983-38-5 / 3: 27427-66-3 / 4: 6531-08-4 / 5a: 1530-88-7 / 5b: 1530-87-6 / 5c: 1530-89-8 / 5d: 1457-79-4 / 7a: 115983-43-2 / 7b: 115983-44-3 / 7c: 115983-45-4 / 7d: 115983-46-5 / 8: 115983-39-6 / 9a: 115983-40-9 / 9b: 115983-41-0 / 10: 115983-42-1 / 2-Aminothiazol: 96-50-4 / 2-Aminobenzothiazol: 136-95-8 / 2-Aminopyridin: 504-29-0 / 2-Amino-5-methylpyridin: 1603-41-4 / Anthranilsäure-methylester: 134-20-3

¹⁾ T. A. Eichhorn, Teil der geplanten *Dissertation*.

²⁾ W. Ried, T. A. Eichhorn, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, im Druck.

³⁾ A. Monge, V. Martinez-Merino, E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.* **23** (1986) 509.

⁴⁾ J. W. Tilley, H. Ranuz, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 833.

⁵⁾ M. Yanai, T. Kinoshita, H. Watanabe, S. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **19** (1971) 1849.

⁶⁾ F. Kehrman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49** (1916) 3832; H. Bröll, G. Fischer, *Mikrochim. Acta* **1962**, 249.

[152/88]