

108. Synthese neuer Aryl-(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)-ketone und ihre Reaktion mit N,N-Dinucleophilen¹⁾

von Thomas A. Eichhorn, Steffen Piesch und Walter Ried*

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

(8. IV. 88)

Synthesis of New Aryl (3,6-Dichloro-4-pyridazinyl) Ketones and their Reaction with N,N-Dinucleophiles

The synthesis of the new aryl (3,6-dichloro-4-pyridazinyl) ketones **3a–e** via *Friedel-Crafts* acylation of the aromatic compounds **2a–e** with 3,6-dichloro-4-pyridazincarbonyl chloride (**1**) is described. The ketones **3a–e** are cyclized with N,N-dinucleophilic reagents to the 3-aryl-5-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazines **4a–d**, and **3a–c** are converted into the 3-aryl-5-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazin-1-ethanols **5a–c** and to the hitherto unknown ring system of the 5-aryl-3-chloro-7,8-dihydro-9*H*-pyridazino[3,4-*e*][1,4]diazepines (**6a–c**).

Einleitung. – Zur direkten Synthese von Aryl-pyridazinyl-ketonen ist, nicht zuletzt aufgrund der Resistenz des Heteroaromaten gegenüber *Friedel-Crafts*-Reaktionen, kein allgemein anwendbares Verfahren bekannt [2]. Bisher bot nur die Acylierung mit Aroyl-Radikalen breitere Anwendungsmöglichkeiten [3]. Wir beschreiben in dieser Arbeit die Herstellung der neuen Aryl-(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)-ketone **3a–e** durch *Friedel-Crafts*-Acylierung der entsprechenden Aromaten **2a–e** mit 3,6-Dichloro-4-pyridazincarbonylchlorid (**1**) [4]. Die Umsetzung von **3a–e** mit N,N-Dinucleophilen eröffnet einen Zugang zu neuen heterocyclischen Verbindungen.

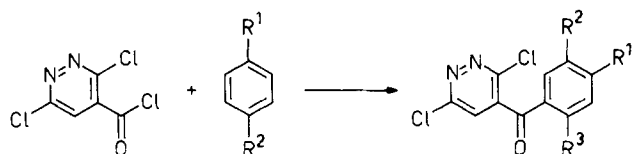
Synthese der Ketone 3a–e. – Das leicht zugängliche 3,6-Dichloro-4-pyridazincarbonylchlorid (**1**) bot sich aufgrund seiner hohen Reaktivität zum Einsatz in *Friedel-Crafts*-Reaktionen an. Wir führten die Acylierung der aromatischen Verbindungen **2a–e** mit einem Gemisch aus SnCl₄ und AlCl₃ im mol-Verhältnis 1:1 als Katalysator durch. Als Lösungsmittel dienten entweder die Aromaten selbst (**2a**, **2b**) oder 1,2-Dichloroethan. Entgegen den Erwartungen erzielten wir mit Anisol, das derartigen Acylierungen am besten zugänglich sein sollte, die niedrigsten Ausbeuten. Die Ketone **3a–e** fielen als farblose Kristalle an.

Die Anordnung der Substituenten in **3b**, **3d** und **3e** wurde mit ¹H-NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Die Protonen des Phenylrings zeigen in **3b** und **3e** ein AA'BB'-Spinsystem, so dass die angegebenen Strukturen als gesichert gelten können. In **3d** werden die entsprechenden Signale durch ¹H¹⁹F-Kopplungen weiter aufgespalten. Die Auswertung bestätigt die Struktur von **3d**.

Umsetzung der Ketone 3a–e mit N,N-Dinucleophilen. – Die Ketone **3a–e** besitzen mit dem Carbonyl-C-Atom und dem C-Atom in 3-Stellung des Pyridazin-Ringes zwei elektrophile Zentren, so dass eine Umsetzung mit N,N-Dinucleophilen zu heterocyclischen

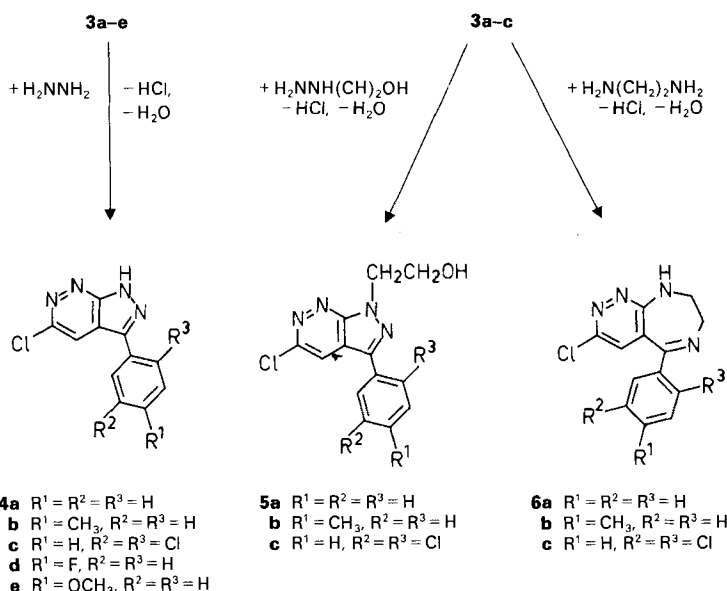
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von T.A.E. [1].

Schema


1

2a R¹ = R² = H
b R¹ = CH₃, R² = H
c R¹ = R² = Cl
d R¹ = F, R² = H
e R¹ = OCH₃, R² = H

3a R¹ = R² = R³ = H
b R¹ = CH₃, R² = R³ = H
c R¹ = H, R² = R³ = Cl
d R¹ = F, R² = R³ = H
e R¹ = OCH₃, R² = R³ = H



4a R¹ = R² = R³ = H
b R¹ = CH₃, R² = R³ = H
c R¹ = H, R² = R³ = Cl
d R¹ = F, R² = R³ = H
e R¹ = OCH₃, R² = R³ = H

5a R¹ = R² = R³ = H
b R¹ = CH₃, R² = R³ = H
c R¹ = H, R² = R³ = Cl

6a R¹ = R² = R³ = H
b R¹ = CH₃, R² = R³ = H
c R¹ = H, R² = R³ = Cl

Verbindungen führen sollte. In der Tat gelangte man durch Reaktion der Ketone **3a-e** mit Hydrazin zu den entsprechenden 3-Aryl-5-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazinen **4a-e**. Die Struktur von **4a-e** ist durch die spektroskopischen Daten gesichert. Weitere Umsetzungen wurden mit den am besten zugänglichen Verbindungen **3a-c** durchgeführt. So erhielt man mit 2-Hydroxyethanol die 3-Aryl-5-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazin-1-ethanole **5a-c**, deren Struktur durch ¹H-NMR-Spektroskopie bewiesen wird. Pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine sind in der Literatur nur in wenigen Beispielen bekannt [5][6].

Zum bisher unbekanntem System der 5-Aryl-3-chloro-7,8-dihydro-9*H*-pyridazino[3,4-*e*][1,4]diazepine **6a-c** gelangten wir durch Umsetzung von **3a-c** mit Ethylendiamin. Die Struktur der gelben Feststoffe **6a-c** ist durch Elementaranalyse, IR-, ¹H-NMR- und Massenspektroskopie gesichert.

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

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. Schmp.: Kupferblock, unkorrigiert. IR-Spektren (KBr): *Perkin-Elmer-398*-IR-Spektrometer; Angaben in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Varian EM 360* (60 MHz), *Bruker WH 270* (270 MHz), TMS innerer Standard, δ -Werte in ppm. Elementaranalysen: *Heraeus CHN-Rapid*.

2. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Ketone 3a–e*. Zu einer Lsg. von 8,46 g (40,0 mmol) 3,6-Dichloro-4-pyridazincarbonylchlorid (**1**) in 50 ml **2a** bzw. **2b** oder zu einer Lsg. von 40,0 mmol **2c–e** in 50 ml 1,2-Dichloroethan gibt man 10,42 g (40,0 mmol) SnCl_4 und 5,33 g (40,0 mmol) AlCl_3 . Danach wird 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen giesst man das Gemisch auf eine Mischung aus 200 g Eis und 3 ml konz. HCl-Lsg. Es wird 2mal mit je 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase getrocknet (MgSO_4), das Lsgm. abgedampft und der Rückstand aus Hexan/AcOEt umkristallisiert.

(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)-phenyl-*keton* (**3a**): 6,38 g (63%) farblose Kristalle. Schmp. 97°. IR: 3120w, 3040m (CH), 1650s (C=O), 1590s, 1560m (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7,50–7,60 (m, H-Pyr., 2 H_m von Ph); 7,69–7,81 (m, 3 arom. H). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (253,1): C 52,21, H 2,39, N 11,07; gef.: C 52,01, H 2,15, N 11,23.

(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)-(4-methylphenyl)-*keton* (**3b**): 6,20 g (58%) farblose Kristalle. Schmp. 99°. IR: 3120w, 3040m (CH), 1650s (C=O), 1590s, 1555w (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO): 2,35 (s, CH_3); 7,30 (d, $J = 10$, 2 H_m von Ar); 7,75 (d, $J = 10$, 2 H_o von Ar); 8,25 (s, H-Pyr.). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (267,1): C 53,96, H 3,02, N 10,49; gef.: C 53,98, H 3,28, N 10,43.

(2,5-Dichloro-4-pyridazinyl)-(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)-*keton* (**3c**): 6,57 g (51%) farblose Kristalle. Schmp. 108°. IR: 3080w, 3050w (CH), 1650s (C=O), 1570s, 1550 (sh, C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO): 7,70–7,80 (m, H_m und H_p von Ar); 7,85 (s, H_o von Ar); 8,35 (s, H-Pyr.). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$ (322,0): C 41,04, H 1,25, N 8,70; gef.: C 41,24, H 1,18, N 8,65.

(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)-(4-fluorophenyl)-*keton* (**3d**): 4,12 g (38%) farblose Kristalle. Schmp. 86°. IR: 3040w, 2980w, 2910w (CH), 1650s (C=O), 1590s, 1580 (sh), 1500s (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 7,24 (t (dd), $J = 8,5$, 8,5, 2 H_m von Ar); 7,55 (s, H-Pyr.); 7,81–7,88 (dd, $J = 8,5$, 5,0, 2 H_o von Ar). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ (271,1): C 48,74, H 1,86, N 10,33; gef.: C 48,49, H 1,76, N 10,45.

(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)-(4-methoxyphenyl)-*keton* (**3e**): 1,70 g (15%) farblose Kristalle. Schmp. 146°. IR: 2920 (br.), 2830w (CH), 1750s (C=O), 1600m, 1580w (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 3,90 (s, CH_3O); 6,90–7,05 (m, 4 H von Ar); 7,25 (s, H-Pyr.). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (283,1): C 50,91, H 2,85, N 9,90; gef.: C 50,95, H 3,00, N 9,84.

3. *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 4a–e, 5a–c und 6a–c*. Zu einer Lsg. von 10,0 mmol **3a–c** bzw. **3a–e** in 30 ml PrOH tropft man bei RT. eine Lsg. von 20,0 mmol des entsprechenden N,N-Dinucleophils in 20 ml PrOH zu. Danach wird 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Lsgm. wird der Rückstand mit AcOEt aufgenommen und vom Unlöslichen abfiltriert. Das Filtrat wird eingengt. Die Produkte werden mit Hexan ausgefällt und aus AcOEt/Hexan umkristallisiert.

5-Chloro-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (**4a**): 1,71 g (74%) gelbe Nadeln. Schmp. 256° (Zers.). IR: 3100 (br., NH), 2980w, 2910w, 2880w (CH), 1580m, 1550m, 1500m (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO): 7,40–7,65 (m, 5 H von Ph); 8,70 (s, H-Pyr.); 13,95 (s, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_4$ (230,7): C 57,28, H 3,06, N 24,29; gef.: C 57,03, H 3,27, N 23,99.

5-Chloro-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (**4b**): 1,66 g (68%) gelbe Kristalle. Schmp. 223–225° (Zers.). IR: 3120 (br., NH), 2990w, 2900w (CH), 1580m, 1540m, 1520m (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO): 2,45 (s, CH_3); 7,45 (d, $J = 8$, 2 H_m von Ar); 8,00 (d, $J = 8$, 2 H_o von Ar); 8,40 (s, H-Pyr.); 13,90 (s, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4$ (244,7): C 58,91, H 3,71, N 22,90; gef.: C 58,71, H 3,81, N 23,18.

5-Chloro-3-(2,5-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (**4c**): 2,16 g (71%) als farblose Kristalle. Schmp. 280° (Zers.). IR: 3110 (br., NH), 2980m, 2880w, 2800w (CH), 1580w, 1490m (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO): 7,63 (q (dd), $J = 9$, 2,5, H_p von Ar); 7,73 (d, $J = 9$, H_m von Ar); 7,78 (d, $J = 2,5$, H_o von Ar); 8,41 (s, H-Pyr.); 15,15 (s, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_4$ (299,5): C 44,11, H 1,68, N 18,70; gef.: C 44,35, H 1,74, N 18,51.

5-Chloro-3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (**4d**): 1,64 g (66%) gelbe Nadeln. Schmp. 247° (Zers.). IR: 3150 (br., NH), 2980w, 2900w (CH), 1600m, 1580m, 1520s (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO): 7,32 (t (dd), $J = 9$, 9, 2 H_m von Ar); 8,00–8,30 (dd, $J = 9$, 5, 2 H_o von Ar); 8,70 (s, H-Pyr.); 14,00 (s, NH). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClFN}_4$ (248,6): C 53,14, H 2,43, N 22,53; gef.: C 53,18, H 2,69, N 22,31.

5-Chloro-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin (**4e**): 1,69 g (65%) gelbe Kristalle. Schmp. 243° (Zers.). IR: 3150 (br., NH), 2960w, 2940w (CH), 1610s, 1585m, 1575m, 1520m (C=N, C=C). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz,

DMSO): 3,80 (s, OCH₃); 7,05 (d, *J* = 9, 2 H_m von Ar); 8,00 (d, *J* = 9, 2 H_o von Ar); 8,65 (s, H-Pyr.); 13,10 (s, NH). Anal. ber. für C₁₂H₉ClN₄O (260,7): C 55,29, H 3,48, N 21,49; gef.: C 55,23, H 3,61, N 21,20.

5-Chloro-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-1-ethanol (5a): 1,79 g (65%) gelbe Kristalle. Schmp. 143°. IR: 3120 (br., OH), 2940m, 2920w, 2860w (CH), 1580m, 1530m (C=N, C=C). ¹H-NMR (60 MHz, DMSO): 4,05 (q (dd), *J* = 5, 5, CH₂OH); 4,60–4,95 (m, NCH₂, OH); 7,30–7,60 (m, 3 arom. H); 7,90–8,20 (m, 2 arom. H); 8,70 (s, H-Pyr.). Anal. ber. für C₁₃H₁₁ClN₄O (274,7): C 56,84, H 4,04, N 20,40; gef.: C 57,12, H 4,13, N 20,18.

5-Chloro-3-(4-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-1-ethanol (5b): 1,85 g (64%) gelbe Nadeln. Schmp. 196–198°. IR: 3340 (br., OH), 2920w, 2860w (CH), 1575w, 1535 (sh), 1520w, 1470s (C=N, C=C). ¹H-NMR (60 MHz, DMSO): 4,20 (q (dd), *J* = 5, 5, CH₂OH); 4,75–5,05 (m, NCH₂, OH); 7,45 (d, *J* = 8, 2 H_m von Ar); 8,00 (d, *J* = 8, 2 H_o von Ar); 8,45 (s, H-Pyr.). Anal. ber. für C₁₄H₁₃ClN₄O (288,7): C 58,24, H 4,54, N 19,40; gef.: C 58,38, H 4,67, N 19,70.

5-Chloro-3-(2,5-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-1-ethanol (5c): 2,10 g (61%) gelbe Kristalle. Schmp. 176°. IR: 3310s (OH), 3070m, 2900m, 2860m (CH), 1580m, 1570w, 1550w, 1530s (C=N, C=C). ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 4,00 (q (dd), *J* = 5,5, 5,5 CH₂OH); 4,79 (t, *J* = 5,5, NCH₂); 4,95 (t, *J* = 5,5, OH); 7,62–7,69 (dd, *J* = 8,5, 2,5, H_p von Ar); 7,74 (d, *J* = 8,5, H_m von Ar); 7,77 (d, *J* = 2,5, H_o von Ar); 8,43 (s, H-Pyr.). Anal. ber. für C₁₃H₉Cl₃N₄O (343,6): C 45,44, H 2,64, N 16,31; gef.: C 45,33, H 2,50, N 16,34.

3-Chloro-7,8-dihydro-5-phenyl-9H-pyridazino[3,4-e][1,4]diazepin (6a): 1,55 g (60%) gelbe Nadeln. Schmp. 224–226°. IR: 3210s (NH), 3140w, 3080w, 3040w, 3020w, 2980w, 2920w (CH), 1620s, 1580m, 1520s (C=N, C=C). ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 3,61 (q (dd), *J* = 4, 4, 2 H–C(8)); 4,04 (t, *J* = 4, 2 H–C(7)); 7,02 (s, H-Pyr.); 7,40–7,50 (m, 5 arom. H); 7,88 (t, *J* = 4, NH). Anal. ber. für C₁₃H₁₁ClN₄ (258,7): C 60,35, H 4,29, N 21,66; gef.: C 60,60, H 4,59, N 21,65.

3-Chloro-7,8-dihydro-5-(4-methylphenyl)-9H-pyridazino[3,4-e][1,4]diazepin (6b): 1,55 g (57%) gelbe Kristalle. Schmp. 223°. IR: 3210s, 3140w (NH), 3080w, 3020m, 2960m, 2940 (sh, CH), 1615s, 1580m, 1520s (C=N, C=C). ¹H-NMR (60 MHz, DMSO): 2,45 (s, CH₃); 3,70–3,95 (m, 2 H–C(8)); 4,10–4,30 (m, 2 H–C(7)); 7,15 (s, H-Pyr.); 7,30–7,50 (m, 4 arom. H); 7,85 (s, NH). Anal. ber. für C₁₄H₁₃ClN₄ (272,7): C 61,65, H 4,80, N 20,54; gef.: C 61,82, H 5,08, N 20,37.

3-Chloro-5-(2,5-dichlorophenyl)-7,8-dihydro-9H-pyridazino[3,4-e][1,4]diazepin (6c): 1,80 g (55%) gelbe Kristalle. Schmp. 231°. IR: 3210s, 3140m (NH), 3080w, 3020s, 2970s, 2920m, 2880w, 2870w (CH), 1610s, 1580s, 1525s (C=N, C=C). ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 3,57 (q, (dd), *J* = 4, 4, 2 H–C(8)); 4,13 (t, *J* = 4, 2 H–C(3)); 6,85 (s, H-Pyr.); 7,50–7,90 (m, 3 arom. H); 8,32 (t, *J* = 4, NH). Anal. ber. für C₁₃H₉Cl₃N₄ (327,6): C 47,66, H 2,77, N 17,10; gef.: C 47,41, H 2,76, N 16,84.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. A. Eichhorn, Dissertation, Univ. Frankfurt/Main, 1988.
- [2] R. N. Castle, 'Pyridazines', J. Wiley, New York, 1973.
- [3] G. Heinisch, I. Kirchner, *Monatsh. Chem.* **1979**, *110*, 395.
- [4] W. Ried, T. A. Eichhorn, *Arch. Pharm.*, im Druck.
- [5] A. Dornow, W. Abele, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3349.
- [6] A. Padwa, T. Kunagai, A. Woolhouse, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2330.