

## Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 10. Mitt.:

Über einige Reaktionen mit Pyridazonyl-4-essigsäuren

Von

A. Krbavčič und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 24. August 1966)

Es wird über einige Reaktionen an der Methylen-Gruppe der Pyridazonyl-4-essigsäuren berichtet, so die Crotonisierung und die Reaktion nach *Japp—Klingemann*. Weiter wurden auch Hydrazide erhalten und aus diesen die entsprechenden substituierten 1,3,4-Oxadiazole hergestellt.

Some reactions on the reactive methylene group of 4-carboxymethyl pyridazines are reported, e. g. the condensation with aldehydes and the *Japp—Klingemann* reaction. Furthermore, the corresponding hydrazides were prepared and these were used for the preparation of 1,3,4-oxadiazole derivatives.

In einer früheren Mitteilung dieser Reihe<sup>1</sup> haben wir Synthesen von Pyridazonyl-4-essigsäuren und einigen Derivaten beschrieben. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einigen Reaktionen dieser Säuren mit besonderer Rücksicht auf die Reaktivität der in Nachbarstellung zum Pyridazinring stehenden Methylengruppe.

Um zu prüfen, inwieweit sich die Aktivierung der Methylengruppe präparativ ausnutzen läßt, haben wir Pyridazonyl-4-essigsäuren mit Aldehyden kondensiert und der Reaktion nach *Japp—Klingemann* unterworfen. Die Kondensation von Verbindungen mit einer aktivierten Methylengruppe mit verschiedenen Carbonylverbindungen (Crotonisierung) wurde weitgehend untersucht<sup>2</sup>. In der Reihe der heterocyclischen Alkylcarbonsäuren wurde festgestellt, daß die Kondensation von Nicotinoyl-essigsäure<sup>3</sup> nur mit aromatischen Aldehyden verläuft. Ähnlich reagiert

<sup>1</sup> A. Krbavčič und M. Tišler, Mh. Chem. **97**, 644 (1966).

<sup>2</sup> J. Mathieu und A. Allais, Cahiers synth. organ., Vol. 3, Paris, 1957, S. 9.

<sup>3</sup> K. W. Merz und R. Barchet, Arch. Pharmaz. **297**, 412 (1964).

auch 3-Hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure (1, R = H), und mit Benzaldehyd wurde die entsprechende disubstituierte Acrylsäure (2, R = H) erhalten.

Auch die Reaktion nach *Japp—Klingemann*<sup>4-6</sup>, die im allgemeinen mit aliphatischen Verbindungen (1,3-Diketone, 3-Ketocarbonsäuren bzw. -ester, Cyanessigester)<sup>7</sup>, in einigen Fällen mit heterocyclischen Verbindungen mit einer aktivierten Ringmethylengruppe durchgeführt worden war<sup>8, 9</sup>, gelingt mit Pyridazonyl-4-essigsäuren. Offenbar ist hier die Methylengruppe zusätzlich durch den Pyridazinring aktiviert, so daß die Reaktion ähnlich wie bei der Pyridin-2-essigsäure und ihren Homologen stattfindet<sup>10</sup>. Am besten verläuft sie mit 3-Hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure bzw. ihrem 1-Phenyl-Analogen und der aus Anilin bereiteten Diazoniumsalzlösung, während sich bei Verwendung von diazotierter *p*-Aminobenzoesäure die Reinigung des entstandenen Produktes als schwieriger erwies. Die Reaktion wurde unter Zusatz von Natriumacetat durchgeführt, da Ammoniumsalze oder Acetate die Reaktion beschleunigen<sup>11</sup>. Auch die intermediär entstandene Azoverbindung konnte nicht isoliert werden, da sie unbeständig ist und sich zu **3** decarboxyliert.

Weiter haben wir auch versucht, die erhaltenen Hydrazone durch Säurespaltung in die entsprechende Pyridazinaldehyde zu überführen, jedoch schlug der Versuch fehl, da wir aus den Verharzungsprodukten keine Aldehyde isolieren konnten.

Aus den Estern der Pyridazonyl-4-essigsäuren (4) wurden ferner die entsprechenden Hydrazide (5) bereit, aus welchen in siedendem Methanol unter Aufnahme von 1 Mol Schwefelkohlenstoff 1,3,4-Oxdiazol-Ringbildung (zu **6**) stattfindet. Die Reaktion, welche eine der allgemeinen Methoden zur Herstellung von 1,3,4-Oxdiazolen darstellt<sup>12</sup>, wurde in Gegenwart von Kaliumcarbonat durchgeführt; das intermediär gebildete Kaliumsalz der entsprechenden Dithiocarbazinsäure wurde nicht isoliert.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir dem Bundesfonds für Forschung zu Dank verpflichtet.

<sup>4</sup> *R. Japp* und *F. Klingemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2942, 3284, 3398 (1887).

<sup>5</sup> *R. Japp* und *F. Klingemann*, Ann. Chem. **247**, 190 (1888).

<sup>6</sup> *R. Japp* und *F. Klingemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 549 (1888).

<sup>7</sup> *R. R. Phillips*, in Organic Reactions, **10**, S. 143, New York 1959.

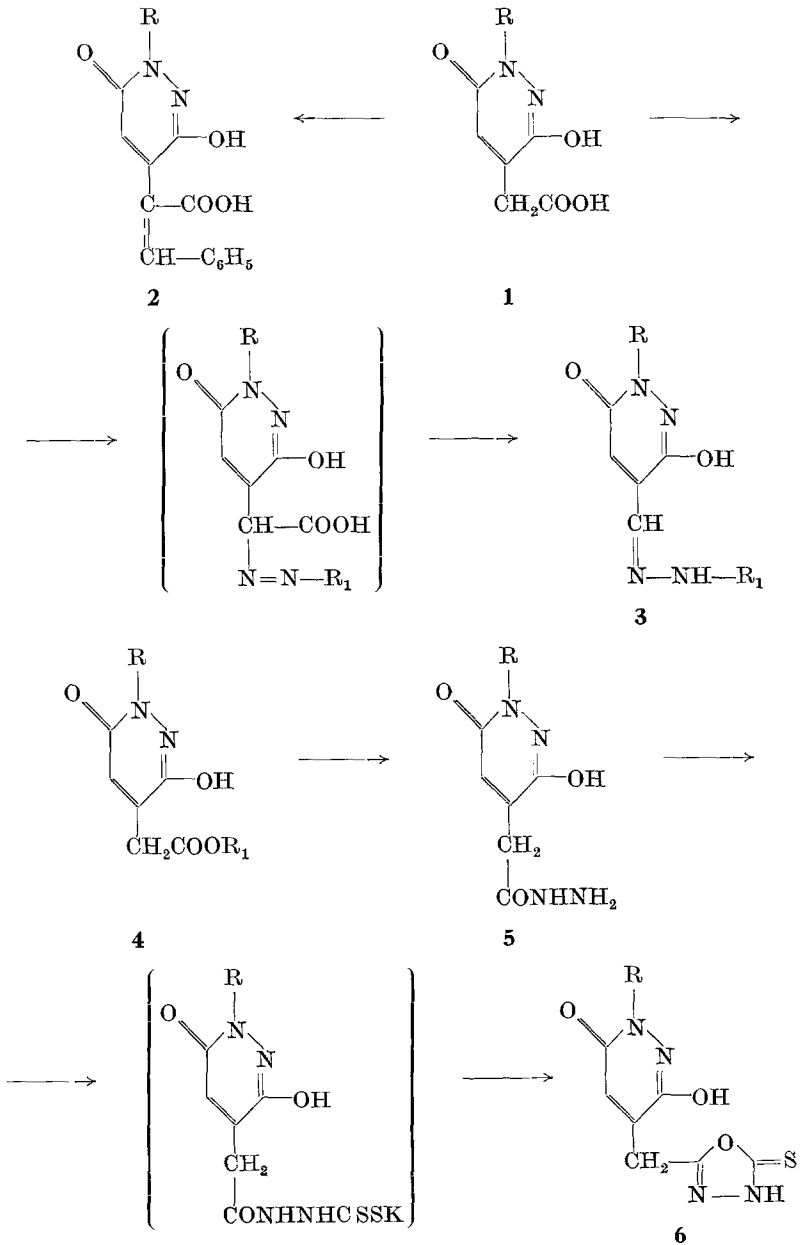
<sup>8</sup> *B. Eistert* und *M. Regitz*, Ann. Chem. **666**, 97 (1963).

<sup>9</sup> *H. Henecka*, *H. Timmler*, *R. Lorenz* und *W. Geiger*, Chem. Ber. **90**, 1060 (1957).

<sup>10</sup> *R. Frank* und *R. Phillips*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2804 (1949).

<sup>11</sup> *D. Shapiro*, *H. Segal* und *H. M. Flowers*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2170 (1958).

<sup>12</sup> *A. Weissberger*, Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen, New York, 1962, S. 263.



### Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt. Die UV-Spektren wurden auf einem Beckman Model DU-Spektrophotometer aufgenommen.

## 1. 3-Phenyl-2-[3'-hydroxy-6'-(1H)-pyridazonyl-4']-acrylsäure (2, R = H)

In einen Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Chlorealeiumrohr und Tropftrichter, wurden 6,8 g 3-Hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure (1, R = H) in 4,24 g Benzaldehyd und 8 ml  $Ac_2O$  suspendiert und langsam 4 ml wasserfr. Triäthylamin zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich dunkel und wurde 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 10proz. HCl bis zu pH = 1 angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde in Äthanol gelöst und mit Wasser gefällt. Ausb. 4 g (38% d. Th.). Für die Analyse wurde die gelbe Verbindung so gereinigt, daß man sie in einer 10proz. wäbr.  $K_2CO_3$ -Lösung auflöst, die Lösung mit  $CCl_4$  extrahiert, filtriert und das Filtrat mit 10proz. HCl bis zur sauren Reaktion versetzt. Nach Trocknen in Vak. hatte die Verbindung Schmp.  $210^\circ$  (Zers.).

$C_{13}H_{10}N_2O_4$ . Ber. C 60,47, H 3,90, N 10,85.  
Gef. C 60,47, H 3,84, N 10,85.

UV-Spektrum (Tetrahydrofuran, THF): 322  $m\mu$ ,  $\epsilon$  3890.

2. 3-Hydroxy-4-formyl-6(1H)-pyridazon-phenylhydrazon (3, R = H,  $R_1 = C_6H_5$ )

1,7 g 3-Hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure (1, R = H) wurden in 5 ml 10proz. NaOH gelöst, 2 g Natriumacetat und eine frisch bereitete Lösung von Phenyl diazoniumchlorid (0,01 Mol) zugegeben. Die Lösung zeigte den pH-Wert 7; nach 24 Stdn. wurde das ausgeschiedene rote Produkt abfiltriert, in 10proz. NaOH gelöst und mit Säure wieder ausgefällt. Die Verbindung kristallisiert aus Eisessig, jedoch zeigt auch die reine Verbindung einen unscharfen Schmp. ( $165$ — $170^\circ$ u. Zers.); Ausb. 0,6 g (25% d. Th.).

$C_{11}H_{10}N_4O_2$ . Ber. C 57,39, H 4,38. Gef. C 57,66, H 3,93.

UV-Spektrum (THF): 258 und 350  $m\mu$ ,  $\epsilon$  10 720 bzw. 8910.

3. 1-Phenyl-3-hydroxy-4-formyl-6(1H)-pyridazon-phenylhydrazon (3, R =  $R_1 = C_6H_5$ )

Zu 2,4 g 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure (1, R =  $C_6H_5$ ) und 2 g Natriumacetat wurden 5 ml Wasser und soviel wäbr. NaOH zugefügt, daß die Säure gelöst wird (pH 8). Zu dieser mit Eis gekühlten Lösung fügt man eine aus 0,93 g Anilin, 4 ml konz. HCl und 0,7 g  $NaNO_2$  vorbereitete Suspension des Diazoniumsalzes. Nach 24 Stdn. wandelt sich der zuerst gelb gefärbte Niederschlag in ein rotes Produkt, welches über seine Natriumverbindung gereinigt werden kann. Nach Ansäuern fällt das Produkt aus, welches dann aus Eisessig umkristallisiert wird. Die feinen roten Kristalle schmelzen bei  $280$ — $282^\circ$ ; Ausb. 1 g (32% d. Th.).

$C_{17}H_{14}N_4O_2$ . Ber. C 66,66, H 4,61, N 18,29.  
Gef. C 66,82, H 4,55, N 18,42.

UV-Spektrum (THF): 258 und 350  $m\mu$ ,  $\epsilon$  13 050 bzw. 11 950.

4. 1-Phenyl-3-hydroxy-4-formyl-6(1H)-pyridazon-p-carboxyphenylhydrazon (3, R =  $C_6H_5$ ,  $R_1 = (p)HOOC-C_6H_4$ )

wurde ähnlich dargestellt aus 1,2 g 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure (1, R =  $C_6H_5$ ) und einer frisch bereiteten Lösung der diazotierten

p-Aminobenzoesäure. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Methanol wurden rote Mikrokristalle vom Schmp. 210—230° (Zers.) erhalten; Ausb. 0,4 g (24% d. Th.).

$C_{18}H_{14}N_4O_4$ . Ber. C 61,71, H 4,03. Gef. C 61,71, H 3,97.

5. 3-Hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-hydrazid (5, R = H)

Zu einer Lösung von 1,98 g 3-Hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-äthylester (4, R = H,  $R_1 = C_2H_5$ ) in 20 ml Äthanol tropft man unter Rühren ein Gemisch von 0,5 g Hydrazinhydrat (80%) und 5 ml Äthanol. Danach wird das Gemisch am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wonach sich nach  $\frac{1}{2}$  Stde. das gebildete Hydrazid kristallin abscheidet. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt durch Auflösen in 10proz.  $K_2CO_3$ -Lösung, nachfolgende Filtration und Ansäuerung mit Mineralsäure (auf pH 4—5) gereinigt. Ausb. 1,5 g (81% d. Th.). Nach Umkristallisation aus Wasser: Schmp. über 320° (Zer.).

$C_6H_8N_4O_3$ . Ber. C 39,13, H 4,38, N 30,42.

Gef. C 39,12, H 4,67, N 30,22.

UV-Spektrum (N,N-Dimethylformamid): 320 m $\mu$ ,  $\epsilon$  2875.

6. 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-hydrazid (5, R =  $C_6H_5$ )

Analog der obigen Verbindung aus 2,6 g 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-methylester (4, R =  $C_6H_5$ ,  $R_1 = CH_3$ ) und 0,6 g Hydrazinhydrat (80%); Ausb. 1,6 g (62% d. Th.). Die Kristallisation erfolgte aus Wasser; Schmp. 335—340° (u. Zers.).

$C_{12}H_{12}N_4O_3$ . Ber. C 55,38, H 4,65, N 21,53.

Gef. C 55,20, H 4,81, N 21,17.

UV-Spektrum (N,N-Dimethylformamid): 336 m $\mu$ ,  $\epsilon$  4400.

7. 5-[3'-Hydroxy-6'(1H)-pyridazon-4'-yl]-methyl-1,3,4-oxdiazolin-2(3H)-thion (6, R = H)

Ein Gemisch aus 1,84 g 5 (R = H), 1 g wasserfr.  $K_2CO_3$  und 1 g  $CS_2$  in 10 ml Methanol wurde während 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach ungefähr 4 Stdn. ist die Entwicklung von  $H_2S$  beendet; das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der harzartige Rückstand in 20 ml Wasser gelöst, filtriert und mit HCl angesäuert. Durch Lösung in KOH und Wiederausfällen mit Säure wurde das Produkt gereinigt. Ausb. 1 g (44% d. Th.), Schmp. 230—235° (u. Zers.)

$C_7H_6N_4O_3S$ . Ber. N 24,77, S 14,15. Gef. N 24,52, S 14,20.

8. 5-[1'-Phenyl-3'-hydroxy-6'(1'H)-pyridazonyl-(4')]-methyl-1,3,4-oxdiazolin-2(3H)-thion (6, R =  $C_6H_5$ )

2,6 g 5 (R =  $C_6H_5$ ), 1 g  $CS_2$ , 1 g wasserfr.  $K_2CO_3$  und 10 ml Methanol wurden in einen Bombenrohr 1 Stde. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Inhalt filtriert, mit 10proz. HCl angesäuert und der Niederschlag abfiltriert. Das rohe Produkt wurde durch Auflösen in einer 10proz. wäbr.  $K_2CO_3$ -Lösung, Schütteln der Lösung mit zugesetzter Aktivkohle und nachfolgendes Ausfällen mit HCl gereinigt. Ausb. 1,7 g (56% d. Th.), Schmp. über 340°.

$C_{13}H_{10}N_4O_3S$ . Ber. N 18,54, S 10,59. Gef. N 18,22, S 10,52.