

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten, 2. Mitt.¹:

4-Hydroxymethyl-pyridazin

Von

G. Heinisch

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 19. Juni 1973)

Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, II: 4-Hydroxymethyl-pyridazine

While reduction of ethylpyridazine-4-carboxylate (**1b**) by LiAlH_4 or NaBH_4 yields mixtures of 4-hydroxymethyl-pyridazine (**1a**) and ethyl-2,5-dihydro-pyridazine-4-carboxylate (**2**), pyridazine-4-carbaldehyde and 4-acetyl-pyridazine quantitatively by NaBH_4 are reduced to the corresponding carbinols **1a**, **1d**. 4-Chloromethyl-pyridazine easily can be prepared by reaction of **1a** with SOCl_2 . The structures of the new compounds are proved by $^1\text{H-NMR}$ -, IR- and mass-spectroscopy.

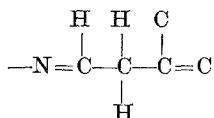
Wie *Zymalkowski* und Mitarb. zeigen konnten², bleibt die vom 3-Hydroxymethyl-pyridin (Ronicol®) her bekannte vasodilatorische Wirksamkeit auch bei Erweiterung des Pyridinsystems zum Chinolinsystem erhalten. Da uns interessierte, ob und in welchem Ausmaß eine durchblutungsfördernde Wirkung auch im Fall des 4-Hydroxymethyl-pyridazins (**1a**) als einem Aza-Analogen des Ronicols® gegeben ist, haben wir uns mit Versuchen zu seiner Darstellung beschäftigt; über die Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen wird an anderer Stelle zu berichten sein.

Die gute Zugänglichkeit des Pyridazin-4-carbonsäureesters **1b**³ veranlaßte uns, zunächst dessen Reaktion mit komplexen Hydriden zu untersuchen. Dabei ergab sich, daß man mit LiAlH_4 in äther. Lösung bereits bei Raumtemp. Reduktion der Äthoxycarbonylgruppe zur Hydroxymethylgruppe erzielen kann. Man erhält **1a** in Form farbloser, bei 82—83° schmelzender Kristalle. Analysen, Massen- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stehen mit der erwarteten Struktur im Einklang. Das Auftreten einer breiten OH-Valenzschwingungsbande (3500—3000 cm^{-1}) im IR-Spektrum weist auf starke Wasserstoffbrücken hin.

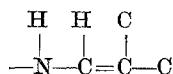
Die **1a**-Ausbeuten sind jedoch stets wenig befriedigend (< 70%) unabhängig davon, ob man die äther. Lösung von **1b** zur LiAlH_4 -Suspension zutropfen läßt, oder ob man — wie dies von *F.* und *M. Bohlmann*⁴ als

zielführend bei der Reduktion des Nicotinsäureäthylesters zum entsprechenden Carbinol beschrieben wurde — in umgekehrter Weise vorgeht. Zurückzuführen ist dieser Umstand darauf, daß **1 b** von LiAlH_4 auch am Pyridazinkern angegriffen wird: In allen Fällen konnte nämlich aus den Reaktionsansätzen neben **1 a** ein gelbes Öl isoliert werden, bei dem es sich nach dem massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewicht um ein Dihydroderivat von **1 b** handeln muß. Daß diesem die Struktur **2** zukommt, geht eindeutig aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum hervor.

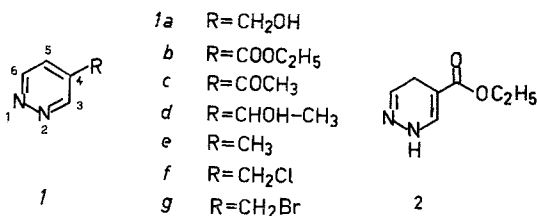
Neben den Resonanzsignalen der Ester-Äthylgruppe [Quartett bei 4,08 ppm, Triplett bei 1,18 ppm ($J = 7$ Hz)] tritt bei 2,90 ppm ein Dublett mit der Kopplungskonstante $J = 3,6$ Hz auf. Die gleiche Kopplungskonstante wird auch in einem Triplett bei 6,77 ppm gefunden. Daraus und aus dem Intensitätsverhältnis der beiden Signale (2 : 1) ist auf das Vorliegen der Teilstruktur



zu schließen. Ferner erscheint bei 7,23 ppm ein weiteres Dublett ($J = 6$ Hz) und bei 9,76 ppm ein stark verbreitertes Signal (Halbwertsbreite = 10 Hz). Da nach Zugabe von D_2O zur d_6 -DMSO-Lösung der Substanz das letztgenannte Signal nicht mehr zu beobachten ist und somit einem N—H-Proton zuzuordnen ist, während aus dem Dublett ein Singulett wird, muß die dublettische Aufspaltung des Resonanzsignals bei 7,23 ppm auf Kopplung mit dem H am Stickstoff zurückzuführen sein, so daß das Strukturelement



gesichert erscheint. Bei der neuen Verbindung muß es sich daher um ein C-4-substituiertes 2,5-Dihydro-pyridazin handeln; das Vorliegen eines der übrigen 8 möglichen Isomeren kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Unter N_2 kann **2** mehrere Wochen lang unverändert aufbewahrt werden, während an der Luft — wie sich durch DC und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachweisen läßt — schon nach kurzer Zeit Oxydation zu **1 b** eintritt.



Wie Dünnschichtchromatogramme der Reaktionsansätze zeigen, sind **1 a** und **2** die einzigen Produkte der LiAlH_4 -Reduktion von **1 b**; der als Zwischenprodukt der Reaktion **1 b** \rightarrow **1 a** anzunehmende Pyridazin-4-carbaldehyd war in keinem Fall nachweisbar. Auch unter Reaktionsbedingungen, wie sie von *Adembri et al.*⁵ bei der Reduktion des Pyridazin-4,5-dicarbonsäureäthylesters zum 4,5-Di-carbaldehyd beschrieben wurden (— 70°, N_2 -Atmosphäre), kommt es vorwiegend zur Bildung von

1 a und **2**. Daneben läßt sich chromatographisch zwar die Bildung einer weiteren Substanz nachweisen, bei der es sich nach dem R_f -Wert um den Aldehyd handeln könnte, deren Anteil am Gemisch der Reaktionsprodukte jedoch so gering ist ($< 10\%$), daß auf eine Isolierung verzichtet wurde.

Reduktion der Estergruppe von **1 b** zur Hydroxymethylgruppe kann auch mit NaBH_4 in Äthanol. Lösung erzielt werden, die Kernreduktion tritt hier allerdings deutlich in den Vordergrund. Quantitative Analyse des Gemisches der Reaktionsprodukte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie* zeigte ein Molverhältnis **1 a** : **2** $\approx 2 : 3$ an.

Als die am besten geeignete Methode zur Darstellung von **1 a** erwies sich schließlich die NaBH_4 -Reduktion des vor kurzem erstmals zugänglich gewordenen Pyridazin-4-carbaldehyds⁶ in wäßriger Lösung: **1 a** wird in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten, die Bildung von Dihydropyridazinen ist auch chromatographisch nicht festzustellen. Ebenso glatt führt übrigens auch NaBH_4 -Reduktion von 4-Acetylpyridazin (**1 c**)¹, die als Modellreaktion im Zusammenhang mit anderen synthetischen Vorhaben untersucht wurde, zum sekundären Alkohol **1 d**.

Aus dem primären Alkohol **1 a** konnte nun auch 4-Chlormethylpyridazin (**1 f**) erstmalig hergestellt werden. Von Bedeutung erscheint dies vor allem deshalb, weil 4-Halogenmethylpyridazine bisher nicht bekannt waren und es uns trotz umfangreicher Bemühungen nicht gelungen war, **1 f** oder **1 g** durch Seitenkettenhalogenierung von 4-Methylpyridazin (**1 e**) zu erhalten. So führten beispielsweise Versuche, **1 e** unter verschiedensten Reaktionsbedingungen mit Br_2 , N-Brom-succinimid oder N-Bromacetamid zu **1 g** umzusetzen, stets zum Entstehen tieferer Harze, aus denen in keinem Fall eine Isolierung von **1 g** möglich war. Ohne nennenswerte Bildung derartiger Polymerisationsprodukte verläuft hingegen die Reaktion von **1 a** mit SOCl_2 bei 0° . **1 f** kann als Hydrochlorid (farblose Kristalle, Schmp. $119\text{--}120^\circ$) isoliert werden. Die angeführte Struktur erscheint durch Massen- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gesichert. Eine befriedigende **1 f**-Ausbeute ist jedoch nur dann zu erzielen, wenn man auf die Verwendung eines der für solche Umsetzungen üblichen Lösungsmittels verzichtet, da sonst im gleichen Ausmaß, in dem bei der Reaktion HCl freigesetzt wird, das **1 a**-Hydrochlorid (Identitätsnachweis durch IR-Spektrum) auskristallisiert und somit einer weiteren Umsetzung entzogen wird. Die freie Base **1 f** ist nicht beständig, auch das Hydrochlorid ist nur kurze Zeit haltbar.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt. Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen oder CHCl_3 -Lösungen mit dem Gerät Perkin-Elmer 237, die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit

* Zum Intensitätsvergleich wurden die Multipletts der C-5- bzw. der C-3- + C-6-Protonen von **1 a** und das Singulett des C-3-Protons sowie das Triplett des C-6-Protons von **2** herangezogen.

dem Varian T-60 (*TMS* als innerer Standard), die Massenspektren mit dem Varian-MAT 111 aufgenommen. Für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich Herrn Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien), für Aufnahme der Massenspektren Herrn Dr. *G. Hanel*, für experimentelle Mitarbeit Frau *M. Thimler*.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Sorptionsmittel: Kieselgel GF₂₅₄ (Merck); Aktivierung der beschichteten Platten: 30 Min. bei 110°; Laufstrecke: 10—15 cm; Detektion: UV-Löschung. Fließmittel: *A* = Essigester/CHCl₃ (7 + 3), *B* = Äthanol/CHCl₃/Essigester (10 + 3 + 1,3), *C* = Benzol/Methanol (85 + 15).

<i>R_f</i>	Fließmittel		
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
1 b	0,60	0,68	—
2	0,83	0,68	—
1 a	~ 0,1	0,43	0,24
Pyridazin-4-carbaldehyd	0,24	—	0,36
1 c	—	—	0,52
1 d	—	—	0,33

4-Hydroxymethyl-pyridazin (**1 a**)

4,32 g (40 mMol) Pyridazin-4-carbaldehyd⁶ in 20 ml Wasser werden innerhalb 1 Stde. mit 415 mg (11 mMol) NaBH₄ versetzt. Nachdem man noch 30 Min. bei Raumtemp. gerührt hat, ist im DC nur eine Substanz nachweisbar (Fließmittel *C*, *R_f* = 0,24). Man zerstört das überschüss. NaBH₄ mit 2*n*-HCl, bringt mit wäßr. Na₂CO₃-Lösung auf pH = 7, engt im Vak. zur Trockene ein und extrahiert den Rückstand erschöpfend mit CH₂Cl₂. Die CH₂Cl₂-Auszüge werden mit Benzol bis zur Trübung versetzt und über Nacht auf Eis gestellt. Farblose Prismen, Schmp. 82—83°, Ausb. 4,14 g (94%).

1 a ist in Wasser, Methanol und Äthanol sehr gut, in CH₂Cl₂ und CHCl₃ mäßig löslich; in Äther und Benzol ist **1 a** nahezu unlöslich. Bei längerem Aufbewahren der Substanz kommt es zu oberflächlicher Verfärbung.

IR (KBr): 3500—3000 cm⁻¹ (ν_{OH}), 1595, 1565 cm⁻¹ (Pyridazin).

¹ H-NMR:	H-3 u. H-6	H-5	O—H	CH ₂
in				
CDCl ₃	m, δ = 9,07 (2)	m, δ = 7,57 (1)	s, δ = 5,17 (1)	s, δ = 4,80 (2)
d ₆ -DMSO	m, δ = 9,03 (2)	m, δ = 7,50 (1)	t, δ = 5,55 (1)*	d, δ = 4,53 (2)*

* *J* = 6 Hz.

C₅H₆N₂O (110,1). Ber. C 54,53, H 5,49, N 25,44.
Gef. C 54,12, H 5,54, N 25,19.

MS: *m/e* 110 (*M*⁺).

1 a-Hydrochlorid

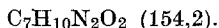
Farblose Kristalle aus Äthanol/Äther, Schmp. 135—137° (Braunfärbung).

IR (KBr): 3600—3100 cm^{-1} (ν_{OH}), 2900—2400 cm^{-1} (ν_{NH}), 1610, 1600 cm^{-1} (Pyridazin).

*Reduktion von 4-Äthoxycarbonyl-pyridazin (1 b)*I. mit LiAlH_4

a) Zu 210 mg (5,5 mMol) LiAlH_4 in 30 ml absol. Äther tropft man bei 25° innerhalb 1 Stde. eine Lösung von 1,52 g (10 mMol) **1 b**³ in 30 ml Äther. Nach dieser Zeit sind im *DC* zwei Substanzen nachweisbar: $R_f = 0,83$, $R_f \approx 0,1$ (Fließmittel *A*) bzw. $R_f = 0,68$, $R_f = 0,43$ (Fließmittel *B*). Durch Zugabe von gesätt. wäbr. NH_4Cl -Lösung zerstört man überschüss. LiAlH_4 , setzt 20 ml Wasser und Na_2CO_3 -Lösung zu und trennt im Scheidetrichter. Nach mehrmaligem Waschen mit Äther bringt man mit 2*n*-HCl auf pH = 7 und verdampft im Vak. zur Trockene. Bei erschöpfender Extraktion des Rückstandes mit CH_2Cl_2 erhält man 0,67 g (61%) **1 a**, Schmp. 82—83°. Nach dem IR-Spektrum identisch mit dem aus Pyridazin-4-carbaldehyd gewonnenen **1 a**.

Die Ätherphase wird nach Trocknen mit Na_2SO_4 im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand bei 80° und 10^{-3} Torr destilliert. Man erhält 2,5-Dihydro-pyridazin-4-carbonsäureäthylester (**2**) als hellgelbes Öl; Ausb. 0,35 g (23%).



MS: m/e 154 (M^+).

¹H-NMR (d_6 -DMSO): NH: s, $\delta = 9,76$ (1); H-3: d, $\delta = 7,23$ (1) ($J = 6$ Hz); H-6: t, $\delta = 6,77$ (1) ($J = 3,6$ Hz); CH_2 : q, $\delta = 4,08$ (2) ($J = 7$ Hz); H-5: d, $\delta = 2,90$ (2) ($J = 3,6$ Hz); CH_3 : t, $\delta = 1,18$ (3) ($J = 7$ Hz).

2 kann an der Luft nur kurze Zeit unverändert aufbewahrt werden, schon nach einigen Tagen scheint im *DC* (Fließmittel *A*) bei $R_f = 0,60$ eine Substanz (= **1 b**) auf.

b) Bei Zugabe der LiAlH_4 -Suspension zur äther. Lösung von **1 b** [0°; Mengen, Reaktionszeit, Aufarbeitungsbedingungen wie unter a) beschrieben] werden 0,74 g **1 a** (67%) und 0,25 g **2** (16%) erhalten.

II. mit NaBH_4

1,52 g (10 mMol) **1 b** in 20 ml Äthanol werden innerhalb 1 Stde. mit 210 mg (5,5 mMol) NaBH_4 versetzt. Im *DC* sind zwei Substanzen nachweisbar (Fließmittel *A*: $R_f = 0,83$, $R_f = 0,1$; Fließmittel *B*: $R_f = 0,68$, $R_f = 0,43$). Nach Filtration und Waschen des Rückstandes mit Äthanol bringt man im Vak. zur Trockene.

Im Kernresonanzspektrum einer Lösung von 70—80 mg des Abdampfrückstandes in 0,5 ml d_6 -DMSO wurden die Signale bei 9,13 (H-3 und H-6 von **1 a**) und 7,63 ppm (H-5 von **1 a**) sowie bei 7,27 (H-3 von **2**) und 6,75 ppm (H-6 von **2**) mehrfach integriert. Aus den Intensitätsverhältnissen ergibt sich das Molverhältnis **1 a** : **2** = 7,7 : 12,2.

Methyl-(4'-pyridazinyl)-carbinol (1 d)

1,22 g (10 mMol) **1 c**¹ in 20 ml Methanol werden innerhalb von 15 Min. mit 100 mg (2,6 mMol) NaBH_4 versetzt. Im *DC* (Fließmittel *C*) ist nur eine Substanz ($R_f = 0,33$) nachweisbar. Nach Zerstören des NaBH_4 -Über-

schusses mit 2*n*-HCl versetzt man mit 20 ml Wasser, destilliert im Vak. das Methanol ab, alkalisiert mit wäßr. Na₂CO₃-Lösung und extrahiert erschöpfend mit CH₂Cl₂. Die CH₂Cl₂-Auszüge werden mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingengt. Farblose Kristalle, Schmp. 60° (aus Benzol/Petrolbenzin); Ausb. 1,18 g (95%).



MS: *m/e* 124 (*M*⁺).

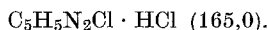
IR (CHCl₃): 3550—3100 (ν_{OH}).

¹H-NMR (CDCl₃): H-3: m, δ = 9,22 (1); H-6: m, δ = 9,09 (1); H-5: m, δ = 7,63 (1); OH: s, δ = 5,38 (1); CH: q, δ = 5,05 (1) (*J* = 7 Hz); CH₃: d, δ = 1,55 (3) (*J* = 7 Hz).

4-Chlormethyl-pyridazin-hydrochlorid (1 f · HCl)

In 25 ml SOCl₂ trägt man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 5,50 g (50 mMol) feinst gepulvertes **1 a** ein. Nach Beendigung der Zugabe (ca. 2 Stdn.) setzt man das Rühren noch 1 Stde. bei Raumtemp. fort, tropft danach 50 ml Benzol zu und rührt, bis das ausgefallene Öl zu Kristallen erstarrt ist. Dann saugt man ab, wäscht den Rückstand mehrmals mit Benzol und anschließend mit Äther und kristallisiert aus Äthanol/Äther um. Farblose Nadeln, die sich ab 95° rot zu färben beginnen und bei 119 bis 120° (Zers.) schmelzen; Ausb. 7,12 g (87%).

Die Substanz kann nur kurze Zeit ohne merkliche Zersetzung gelagert werden.



MS: *m/e* 128, 130 (3 : 1) (*M*⁺); 93 (*M*⁺—Cl).

IR (KBr): 1607, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (d₆-DMSO): H-3 und H-6: m, δ = 9,76 (2); NH: s (breit), δ = 8,77; H-5: m, δ = 8,49 (1); CH₂: s, δ = 5,10 (2).

Literatur

- ¹ 1. Mitt.: *G. Heinisch*, Mh. Chem. **104**, 953 (1973).
- ² *F. Zymalkowski* und *P. Tinapp*, Ann. Chem. **699**, 98 (1966); *U. Jacoby* und *F. Zymalkowski*, Arch. Pharmaz. **304**, 271 (1971).
- ³ *W. J. Leanza*, *H. J. Becker* und *E. F. Rogers*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4086 (1953).
- ⁴ *F.* und *M. Bohlmann*, Chem. Ber. **86**, 1419 (1953).
- ⁵ *G. Adembri*, *F. Desio*, *R. Nesi* und *M. Scotton*, Chem. Communic. **1967**, 1006.
- ⁶ *G. Heinisch*, *E. Luszczak* und *M. Pailer*, Mh. Chem. **104**, 1372 (1973).