

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten, 1. Mitt.*

- a) Eine neue Synthese der Pyridazin-4-carbonsäure,
b) Darstellung und Reaktionen von 3-Oxo-3-(4'-pyridazinyl)-
propionsäureäthylester

Von

G. Heinisch

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 15. März 1973)

*Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives. 1st Comm.:
a) A New Synthesis of Pyridazine-4-carboxylic Acid, b) Syn-
thesis and Reactions of Ethyl-3-oxo-3-(4'-pyridazinyl)-propionate*

Pyridazine-4-carboxylic acid is prepared in high yield by catalytic hydrogenation of 3,6-dichloropyridazine-4-carboxylic acid. *Claisen* condensation of its ethyl ester with ethyl acetate yields ethyl 3-oxo-3-(4'-pyridazinyl)-propionate (**6**), the condensation reactions of which with urea, thiourea, phenylhydrazine and hydroxylamine are described. 4-Acetylpyridazine is prepared from **6**.

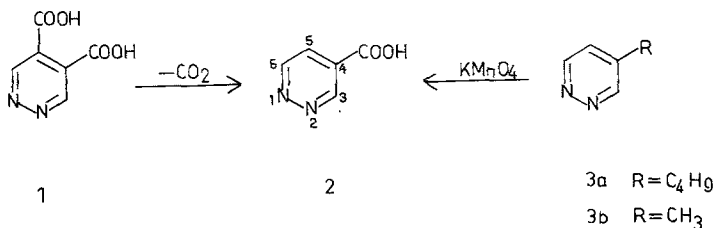
- a) Eine neue Synthese der Pyridazin-4-carbonsäure

Zur Darstellung der Pyridazin-4-carbonsäure (**2**) ging man bisher von Pyridazin-4,5-dicarbonsäure (**1**) aus. *Leanza* et al.¹ erhalten **2** in 56proz. Ausb. durch Erhitzen von **1** im Bombenrohr, während *Duschinsky*² die partielle Decarboxylierung von **1** durch Erhitzen in organischen Basen (Anilin, Chinolin etc.) erzielt, ohne Ausbeuten anzugeben.

Außerdem ist die Bildung von **2** bei der Oxydation von 4-Alkyl-pyridazinen beschrieben worden. So entsteht nach *Letsinger*³ **2** in 41proz. Ausb. bei der KMnO_4 -Oxydation von 4-Butyl-pyridazin (**3 a**), das in 23proz. Ausb. bei der Reaktion von Pyridazin mit $\text{C}_4\text{H}_9\text{MgBr}$ gebildet wird³. *Schmidt* und *Druey*⁴ schließlich berichten, daß sie **2** bei der KMnO_4 -Oxydation von 4-Methyl-pyridazin (**3 b**) erhielten; experimentelle Details und Ausbeute

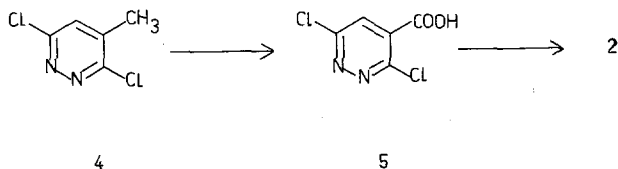
* Herrn Prof. Dr. K. Jentsch mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

werden in dieser Arbeit nicht mitgeteilt. Eigene Versuche, **2** auf diese Weise aus dem gut zugänglichen **3 b** herzustellen, ergaben, daß man im günstigsten Fall eine Ausbeute von 17% d. Th. erzielen kann.



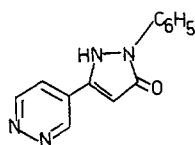
Da wir für Versuche zur Synthese von möglicherweise pharmakologisch wirksamen Pyridazinderivaten **2** in größerer Menge benötigten, schien es von Interesse, nach einem einfachen Syntheseweg zu suchen, der in befriedigender Ausbeute eine Darstellung von **2** erlaubt. Als solcher bot sich die reduktive Enthalogenerung der von *Nakagome*⁵ erstmalig hergestellten 3,6-Dichlor-pyridazin-4-carbonsäure (**5**) an.

Es konnte nun gezeigt werden, daß man bei der katalytischen (Pd/Kohle)-Reduktion von **5** in Anwesenheit von **3** Äquivalenten NH_3 **2** in 92proz. Ausbeute erhält; ein so gewonnenes Produkt ist für weitere Umsetzungen (z. B. Veresterung) genügend rein. Soll eine Reinigung — auch größerer Mengen — vorgenommen werden, führt man diese am besten über das schon von *Duschinsky*² erwähnte farblose Na-Salz aus. Man erhält so **2** mit dem Schmp. 238—240° (Zers.) [Lit.: *Letsinger*³: 240—242° (Zers.), *Leanza*¹: 239—240° (Zers.), *Duschinsky*²: 225—230°, 235°, 236° (Zers.)]. Ein so gereinigtes Produkt wurde zur Charakterisierung (¹H-NMR- und IR-Spektrum, Mischschmp. mit nach *Schmidt*⁴ gewonnenem **2**) von **2** verwendet.

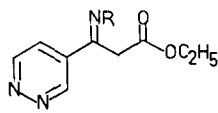


Während nun das als Vorstufe für **5** dienende 3,6-Dichlor-4-methylpyridazin (**4**) in 94proz. Ausbeute aus 4-Methylpyridazin-3,6-diol zugänglich ist⁶, wird nach *Nakagome* **5** bei der Oxydation von **4** mit $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in konz. H_2SO_4 in nur 34proz. Ausbeute erhalten. Durch geringfügige Änderung der Reaktionsbedingungen und vor allem durch erschöpfende Extraktion der Reaktionslösung gelang es uns, die **5**-Ausbeute auf 83% zu erhöhen, d. h. **4** in 2 Stufen mit 76proz. Ausbeute in **2** umzuwandeln.

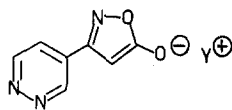
Untersucht wurden auch Kondensationsreaktionen von **6** mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin. Aus einer äthanol. Lösung äquimolarer Mengen **6** und Phenylhydrazin scheidet sich innerhalb 24 Stdn. das Phenylhydrazon **10 a** in > 80proz. Ausbeute ab. Bei Versuchen, **10 a** aus wäßr. Äthanol umzukristallisieren wurde ein Substanzgemisch erhalten, in dem neben **10 a** eine Verbindung mit einem Schmp. 195° vorlag. Das Entstehen dieses Produktes wird auch bei Bestimmung des Schmp. von **10 a** beobachtet: in der bei 129° entstehenden gelben Schmelze bilden sich rasch neue Kristalle, die bei 195° schmelzen. Wie aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren hervorgeht, handelt es sich bei dieser Substanz erwartungsgemäß um das 2-Phenyl-5-(4'-pyridazinyl)-4-pyrazolin-3-on



9

10a R = NHC_6H_5

10b R = OH



11a Y = Na

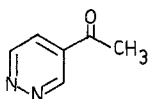
11b Y = H

(9). Als Darstellungsmethode für **9** erscheint die Cyclisierung von **10 a** unter den genannten Bedingungen jedoch nicht geeignet: die Ausbeuten bleiben stets unter 45%; hingegen erhält man durch halbstdg. Erhitzen von **6** mit Phenylhydrazin in Eisessiglösung **9** in 77proz. Ausbeute.

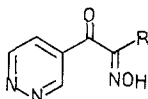
Erhitzt man **6** in absol. Äthanol mit Hydroxylamin-hydrochlorid, erhält man nach Abdunsten des Lösungsmittels und Befeuchten des Rückstandes mit NaOH gelbe Nadeln, Schmp. $276\text{--}278^{\circ}$ (Zers.). Wie die Analysen zeigen, liegt hier das mit 3 Mol H_2O kristallisierende Na-Salz (**11 a**) des 3-(4'-Pyridazinyl)-isoxazol-5-ons vor; mit dieser Struktur steht das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Einklang: außer dem *ABX*-System der Pyridazin-Protonen erscheint nur das Singulett eines Protons bei 4,63 ppm. Das Auftreten dieses Signals bei relativ so hohem Feld könnte auf den Elektronendonator-Einfluß des „Enolat“-Sauerstoffs zurückzuführen sein. Das freie Isoxazolon **11 b** kann durch Einstellen einer konz. wäßr. Lösung von **11 a** auf pH = 1 erhalten werden.

Setzt man hingegen **6** bei 80° in wäßriger Lösung mit $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ um, so läßt sich das als Zwischenprodukt der Isoxazolone-Bildung auftretende Oxim **10 b** isolieren. Da **11 b** auch aus einer Schmelze von **10 b** auskristallisiert (Schmp., IR-Spektrum) ist die Struktur von **11 b** gesichert; das Vorliegen des isomeren 5-(4'-Pyridazinyl)-isoxazol-3-ons ist mit Sicherheit auszuschließen.

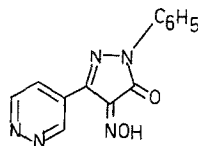
Durch mehrstündiges Erhitzen von **6** mit 6*n*-HCl wird das bisher nicht bekannte zitronengelbe 4-Acetyl-pyridazin (**12**, Schmp. 69–70°) in 82proz. Ausbeute zugänglich. Die Lage der Resonanzsignale im ¹H-NMR-Spektrum und das Auftreten einer CO-Valenzschwingungsbande bei 1695 cm⁻¹ im IR-Spektrum bestätigen die Struktur **12**.



12



13a R = H

13b R = COOC₂H₅

14

Versuche, **12** mit HNO₂ oder Amylnitrit zu **13 a** zu nitrosieren, blieben trotz vielfältiger Variationen der Reaktionsbedingungen erfolglos. Hingegen gelang es, **6** in glatter Reaktion zum α -Hydroxyimino- β -oxocarbonsäureester **13 b** umzusetzen. So wie **6** konnte auch **13 b** mit Phenylhydrazin zu einem Pyrazolonderivat (**14**) kondensiert werden.

Das α -Hydroxyimino-keton **13 a** ist auch aus **13 b** nicht zugänglich, da unter den Bedingungen der Esterverseifung bzw. der Decarboxylierung der resultierenden α -Hydroxyimino- β -oxocarbonsäure stets Zersetzung eintritt. Als einziges definierbares Produkt konnte aus den Reaktionsansätzen **2** isoliert werden.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt. Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen oder von CHCl₃-Lösungen mit dem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian T-60 unter Verwendung von TMS als innerem Standard. Für die Aufnahme der Massenspektren mit dem Varian-MAT 111 danke ich Herrn Dr. G. Hanel, für experimentelle Mitarbeit Frau M. Thimler.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

3,6-Dichlor-pyridazin-4-carbonsäure (**5**) (Modifikation der Methode von Nakagome⁵)

Einer Lösung von 81,5 g (0,5 Mol) **4**⁷ in 430 ml konz. H₂SO₄ setzt man unter kräftigem Rühren 175,5 g (0,51 Mol) K₂Cr₂O₇ in kleinen Portionen zu, wobei man darauf achtet, daß die Temp. des Reaktionsgemisches unter 30° bleibt. Nach Beendigung der Zugabe (10 Stdn.) läßt man 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen und gießt dann unter kräftigem Rühren auf 2 kg Eis. Der farblose

Niederschlag (62 g **5**) wird mehrmals mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

Filtrat und Waschflüssigkeit enthalten noch reichlich **5**; sie werden mit Äther (5mal 500 ml *) extrahiert, die Ätherauszüge mit gesätt. wäßr. NaHCO₃-Lösung (5mal 500 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten NaHCO₃-Lösungen nach Ansäuern mit H₂SO₄ 5mal mit je 500 ml* Äther extrahiert, die Ätherlösungen mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. zur Trockene eingedampft. Gesamtausb. 80,1 g (83%), Schmp. 139—142° (Zers.) [Lit.-Schmp.⁵ 144° (Zers.)].

IR (KBr): 1750 cm⁻¹ (ν_{C=O}), 2700—3100 cm⁻¹ (ν_{OH}).

¹H-NMR (d₆-DMSO): arom. H: s, δ = 8,33 ppm.

Pyridazin-4-carbonsäure (**2**)

96,5 g (0,50 Mol) **5** in 750 ml Methanol werden nach Zusatz von 5 g 10proz. Pd/Kohle-Katalysator und 117 ml 25proz. NH₃-Lösung (1,5 Mol) in H₂-Atmosphäre bis zur Sättigung (5 Stdn.) geschüttelt (H₂-Verbrauch 22,85 l). Nach Abfiltrieren des Katalysators versetzt man mit 400 ml Wasser, dampft das Methanol im Vak. bei höchstens 40° (Wasserbadtemp.) ab und stellt die Lösung mit konz. HCl auf pH = 2,5 ein. Nach 10stdg. Aufbewahren im Eisschrank saugt man ab, wäscht 5mal mit je 50 ml Eiswasser und trocknet 10 Stdn. bei 45° im Vakuum-Exsiccator. Bräunliche Kristalle, die bei 170° zu langen Nadeln sublimieren; Ausb. 57,0 g (92%).

Zur Herstellung analysenreiner Substanz wurden 250 mg des Rohproduktes in 10 ml 0,2*n*-NaOH gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geschüttelt, filtriert und im Vak. eingedampft. Das Na-Salz von **2** wird 2mal aus 70proz. Äthanol umkristallisiert, in 5 ml Wasser gelöst und mit konz. HCl pH = 2,5 eingestellt. Prismen, Schmp. 238—240° (Zers.); Ausb. 220 mg (88%), Mischschmp. mit authent. **2**⁴: 238—239°.

IR (KBr): freie Säure: 1712 cm⁻¹ (ν_{CO}), 3000—3100 cm⁻¹ (ν_{OH}). Na-Salz: 1380 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹ (ν_{COO-}).

¹H-NMR (40proz. NaOD/D₂O): H-3: m, δ = 9,43 ppm (1); H-6: m, δ = 9,27 ppm (1); H-5: m, δ = 8,13 ppm (1).

4-Äthoxycarbonyl-pyridazin¹

IR (CHCl₃): 1745 cm⁻¹ (ν_{CO}).

¹H-NMR (CDCl₃): H-3: m, δ = 9,77 ppm (1); H-6: m, δ = 9,53 ppm (1); H-5: m, δ = 8,10 ppm (1); CH₂: q, δ = 4,51 ppm (2) (*J* = 7 Hz); CH₃: t, δ = 1,44 ppm (3) (*J* = 7 Hz).

3-Oxo-3-(4'-pyridazinyl)-propionsäureäthylester (**6**)

Zu einer Suspension von 30,6 g (0,45 Mol) Na-äthylat in 300 ml absol. Toluol wird unter Rühren eine Mischung von 45,7 g (0,3 Mol) 4-Äthoxycarbonyl-pyridazin¹ und 52,9 g (0,6 Mol) Essigester zugetropft. Nach 2stdg. Erhitzen auf 80° wird über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und dann in etwa 800 ml Eiswasser gegossen. Nach Abtrennen der Toluol-Phase wird die wäßr. Phase 2mal mit Toluol ausgeschüttelt, mit konz. HCl auf pH = 2,5

* Bei Versuchen, die Extraktion kontinuierlich durchzuführen, wurden stets schlechtere Ausbeuten erzielt.

gebracht und erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 engt man im Vak. zur Trockene ein. Rohausb. 35,8 g (61,4%).

Zur Reinigung chromatographiert man das Rohprodukt in CHCl_3 -Lösung an einer mit neutralem Al_2O_3 beschickten Säule. Aus dem Eluat erhält man beim Eindampfen im Vak. schwach gelb gefärbte Prismen; Schmp. 76—78°, Ausb. 28,0 g (48%).

Die Substanz kann aus Benzol oder Toluol umkristallisiert werden. Eine wäbr. Lösung von **6** färbt sich bei Zusatz einer wäbr. FeCl_3 -Lösung intensiv rotviolett.

IR (KBr): 1635 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1677 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): OH: s (breit), $\delta = 12,3$ ppm; H-3: m, $\delta = 9,32$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,19$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 7,67$ ppm (1); C=CH: s, $\delta = 5,78$ ppm (0,9); OCH_2 : q, $\delta = 4,22$ ppm (2); C— CH_2 —C: s, $\delta = 3,96$ ppm (0,2); CH_3 : t, $\delta = 1,30$ ppm (3).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 55,66, H 5,19, N 14,42.
Gef. C 55,66, H 5,13, N 14,47.

Phenylhydrazon von **6** (10 a)

Eine Lösung von 780 mg (4 mMol) **6** in 5 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 440 mg (4 mMol) Phenylhydrazin in 5 ml Äthanol versetzt. Nach 24stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wird abgesaugt; aus wenig Äthanol lange gelbe Nadeln, Schmp. 129°; Ausb. 900 mg (80%).

IR (KBr): 1732 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -*DMSO*): N—H: s, $\delta = 10,32$ ppm (1); H-3: m, $\delta = 9,70$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,22$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 7,80$ ppm (1); arom. H: m, $\delta = 7,60$ — $6,80$ ppm (5); OCH_2 : q, $\delta = 4,20$ ppm (2) ($J = 7$ Hz); CH_2CO : s, $\delta = 4,51$ ppm (2); CH_3 : t, $\delta = 1,20$ ppm (3) ($J = 7$ Hz).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. C 63,37, H 5,67, N 19,71.
Gef. C 63,10, H 5,59, N 19,87.

Oxim von **6** (10 b)

1,94 g (10 mMol) **6** und 695 mg (10 mMol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 20 ml 5proz. Äthanol werden 2 Min. auf 80° erwärmt und nach dem Erkalten mit 2*n*-NaOH auf pH = 7 gestellt. Nach 2stdg. Aufbewahren im Eisschrank lange farblose Nadeln; Schmp. 120—121°, Ausb. 530 mg (25%).

IR (KBr): 1730 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 977 cm^{-1} ($\nu_{\text{N}=\text{O}}$).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -*DMSO*): OH: s, $\delta = 12,56$ ppm (1); H-3: m, $\delta = 9,61$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,34$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 7,91$ ppm (1); OCH_2 : q, $\delta = 4,10$ ppm (2) ($J = 7$ Hz); CH_2CO : s, $\delta = 3,90$ ppm (2); CH_3 : t, $\delta = 1,15$ ppm (3) ($J = 7$ Hz).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 51,67, H 5,30, N 20,08.
Gef. C 51,59, H 5,25, N 19,99.

2-Phenyl-5-(4'-pyridazinyl)-4-pyrazolin-3-on (9)

1,94 g (10 mMol) **6** und 1,08 g Phenylhydrazin in 15 ml Eisessig werden 30 Min. zum Sieden erhitzt; nach dem Erkalten bringt man mit 2*n*-NaOH auf pH = 5 und stellt über Nacht in den Eisschrank. 5maliges Umkristallisieren aus Methanol (Aktivkohle) liefert gelborange gefärbte Prismen; Schmp. 194—195°, Ausb. 1,85 g (78%).

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): H-3: m, $\delta = 9,84$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,33$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 8,10$ ppm (1); NH: s, $\delta = 8,03$ ppm (1); arom. H: m, $\delta = 7,95\text{--}7,36$ ppm (5); C=CH: s, $\delta = 6,43$ ppm (1).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Ber. C 65,53, H 4,23, N 23,52.
Gef. C 65,54, H 4,25, N 23,74.

3-(4'-Pyridazinyl)-isoxazol-5-on-Na (**11 a**)

1,94 g (10 mMol) **6** und 695 mg (10 mMol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 40 ml absol. Äthanol werden unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt; man dampft im Vak. zur Trockene und bringt das verbleibende Öl durch Anreiben mit 2*n*-NaOH zur Kristallisation. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 0,5*n*-NaOH lange gelbe Nadeln; Schmp. 292—293° (Zers.), Ausb. 1,65 g (69%).

Eine wäbr. Lösung von **11 a** gibt beim Versetzen mit FeCl_3 -Lösung die für Enole typische Rotfärbung und reduziert ammoniakal. AgNO_3 -Lösung.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): H-3: m, $\delta = 9,37$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,17$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 7,75$ ppm (1); C=CH: s, $\delta = 4,63$ ppm (1).

$\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{Na} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 35,15, H 4,22, N 17,57.
Gef. C 35,01, H 4,21, N 17,47.

Gewichtsverlust beim Trocknen (100°): Ber. 22,59%, Gef. 22,31%.

3-(4'-Pyridazinyl)-isoxazol-5-on (**11 b**)

a) Aus **11 a**

Eine Lösung von 500 mg **11 a** in 3 ml Wasser wird mit HCl auf pH = 1 gebracht. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank wird unter Zuhilfenahme von Aktivkohle 2mal aus 95proz. Äthanol umkristallisiert; nahezu farblose Prismen, Schmp. 178—180°.

IR (KBr): 3450 cm^{-1} (ν_{OH}).

$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ (163,1). MS: M^+ 163.

b) Aus **10 b**

Eine Schmelze von 20 mg **10 b** wird 30 Min. auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert man mehrmals aus 95proz. Äthanol (Aktivkohle) um.

Die Substanz ist nach IR-Spektrum und Mischschmp. mit dem nach a) gewonnenen Produkt identisch.

6-(4'-Pyridazinyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (**8 a**)

Ein Gemisch von 1,94 g (10 mMol) **6** und 600 mg (10 mMol) Harnstoff wird unter Rühren im Glycerinbad erhitzt. Die bei 120° entstehende homogene Schmelze reagiert bei 140° unter Abspaltung von Äthanol und Wasser. Nach 10 Min. läßt man auf 100° abkühlen und setzt 5 ml Äthanol zu; nach gutem Kühlen wird abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Wasser (Aktivkohle) erhält man farblose Nadelchen; Schmp. über 350°, Ausb. 380 mg (20%).

IR (KBr): 1700—1730 cm^{-1} (ν_{CO}).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (190,2). Ber. C 50,53, H 3,18, N 29,46.
Gef. C 50,38, H 3,23, N 29,31.
MS: M^+ 190.

6-(4'-Pyridazinyl)-2-thioxo-1H-pyrimidin-4(3H)-on (8 b)

Eine Mischung von 1,94 g (10 mMol) **6** und 760 mg (10 mMol) Thioharnstoff wird unter Rühren 15 Min. auf 140° erhitzt. Nach Abkühlen der Schmelze setzt man 5 ml Äthanol zu und stellt mehrere Stdn. auf Eis. Mehrmaliges Umkristallisieren der braunen Kristalle aus Wasser (Aktivkohle) liefert gelbe Nadeln; Schmp. 283—287°, Ausb. 980 mg (44%).

IR (KBr): 1695 cm⁻¹ (ν_{CO}).

C₈H₆N₄OS · H₂O (224,2). Ber. C 42,86, H 3,60, N 24,99, S 14,30.

Gef. C 42,84, H 3,54, N 24,86, S 14,39.

MS: M⁺ 206.

Gewichtsverlust beim Trocknen (100°): Ber. 8,03%. Gef. 7,92%.

2-Hydroxyimino-3-oxo-3-(4'-pyridazinyl)-propionsäureäthylester (13 b)

3,88 g (20 mMol) **6** in 50 ml *n*-NaOH werden unter Eiskühlung und Rühren mit 1,38 g (20 mMol) NaNO₂ versetzt. Nach 5 Min. bringt man die Lösung mit 2*n*-HCl auf pH = 2,5 und stellt 5 Stdn. in den Eisschrank. Die farblosen Kristalle werden mit wenig Wasser gewaschen, im Vakuum-Exsiccator getrocknet und aus THF/Petroläther umkristallisiert. Lange farblose Nadeln; Schmp. 114—116°, Ausb. 3,40 g (76%).

IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (ν_{CO}), 1668 cm⁻¹ (ν_{CN}), 933 cm⁻¹ (ν_{NO}).

¹H-NMR (d₆-DMSO): OH: s (breit), δ ≈ 14 ppm (1); H-3 + H-6: m, δ = 9,68 ppm (2); H-5: m, δ = 8,16 ppm (1); CH₂: q, δ = 4,42 ppm (2) (J = 7 Hz); CH₃: t, δ = 1,33 ppm (3) (J = 7 Hz).

C₉H₉N₃O₄ (223,2). Ber. C 48,43, H 4,06, N 18,82.

Gef. C 48,79, H 3,98, N 18,64.

4-Hydroxyimino-1-phenyl-3-(4'-pyridazinyl)-pyrazol-5-on (14)

450 mg (2 mMol) **13 b** und 220 mg (2 mMol) Phenylhydrazin werden unter Erwärmen in 10 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 0,5 ml 2*n*-HCl erhitzt man 10 Min. zum Sieden und setzt der Lösung nach dem Erkalten soviel Äther zu, daß eben eine Trübung bestehen bleibt. Nach mehrstg. Aufbewahren im Eisschrank isoliert man ein amorphes Produkt, das beim Umkristallisieren aus 80proz. CH₃COOH orange gefärbte Kristalldrusen liefert; Schmp. 222—224°, Ausb. 420 mg (77%).

IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (ν_{CO}), 970 cm⁻¹ (ν_{NO}).

C₁₃H₉N₅O₂ (267,2). Ber. C 58,42, H 3,39, N 26,16.

Gef. C 58,32, H 3,44, N 26,38.

MS: M⁺ 267.

4-Acetyl-pyridazin (12)

19,4 g (0,1 Mol) **6** werden in 150 ml 6*n*-HCl 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten alkalisiert man mit gesätt. wäbr. Na₂CO₃-Lösung und extrahiert mehrmals mit CHCl₃. Man trocknet die vereinigten CHCl₃-Auszüge über Na₂SO₄, dampft im Vak. zur Trockene ein und destilliert den Rückstand im Kugelrohr. Bei 0,001 Torr und 60° erhält man zitronengelbe Prismen; Schmp. 69—70°, Ausb. 10,0 g (82%).

IR (KBr): 1695 cm^{-1} (ν_{CO}).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3: m, $\delta = 9,60$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,47$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 7,87$ ppm (1); CH_3 : s, $\delta = 2,70$ ppm (3).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 59,02, H 4,95, N 22,91.

Gef. C 59,43, H 4,98, N 22,55.

Oxim von **12**

Eine Lösung von 500 mg **12**, 2 g Na-acetat und 1 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 10 ml Wasser wird nach 10 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad über Nacht im Eisschrank belassen. Die isolierten Kristalle werden 2mal aus Wasser umkristallisiert. Gelbe Kristalle; Schmp. 169—170°.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): OH: s, $\delta = 12,10$ ppm (1); H-3: m, $\delta = 9,58$ ppm (1); H-6: m, $\delta = 9,31$ ppm (1); H-5: m, $\delta = 7,88$ ppm (1); CH_3 : s, $\delta = 2,22$ ppm (3).

Literatur

- ¹ W. J. Leanza, H. J. Becker und E. F. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4086 (1953).
- ² R. Duschinsky, US-Pat. 2 724 710 (1955); Chem. Abstr. **50**, 12120.
- ³ R. L. Letsinger und R. Lasco, J. org. Chem. **21**, 812 (1956).
- ⁴ P. Schmidt und J. Druey, Helv. Chim. Acta **37**, 1467 (1954).
- ⁵ T. Nakagome, Yakugaku Zasshi **83**, 934 (1963); Chem. Abstr. **60**, 5491.
- ⁶ R. H. Mizzoni und P. E. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2201 (1954).
- ⁷ P. Schmidt und J. Druey, Helv. Chim. Acta **40**, 1749 (1957).
- ⁸ R. Neidlein und G. Menche, Arch. Pharmaz. **305**, 596 (1972).