

Darstellung C-4-substituierter Pyridazine durch homolytische Alkylierung bzw. Acylierung

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten,
4. Mitt.¹

Von

G. Heinisch, A. Jentzsch und M. Pailer

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 19. März 1974)

Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives.

*4th Comm.: C-4 Substituted Pyridazines by Homolytic Alkylation
and Acylation*

4-Benzyl-pyridazine (**2**) is prepared by homolytic benzylation of pyridazine (**1**). Oxidation of **2** with KMnO_4 or SeO_2 yields 4-benzoyl-pyridazine (**3**). On treatment with NaBH_4 , **3** is reduced quantitatively to the corresponding carbinol **4**. Reaction of protonated **1** with benzoyl radicals affords mainly 4,5-dibenzoyl-pyridazine (**5**). The structures are proved by $^1\text{H-NMR}$ -, IR- and mass spectra.

Reaktionen protonierter Heteroaromaten mit freien Radikalen haben in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung für die Synthese substituierter π -Mangel-Heterocyclen erlangt². Untersuchungen zur homolytischen Alkylierung bzw. Acylierung des Pyridazin-Systems liegen jedoch — soweit die zugängliche Literatur erkennen läßt — bisher nicht vor.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Darstellung von 4-Benzyl- bzw. 4-Benzoyl-pyridazin-Verbindungen (**2** bzw. **3**) — die für weitere Umsetzungen benötigt wurden — fanden wir nun, daß protoniertes Pyridazin von Benzyl-Radikalen selektiv am C-4 angegriffen wird.

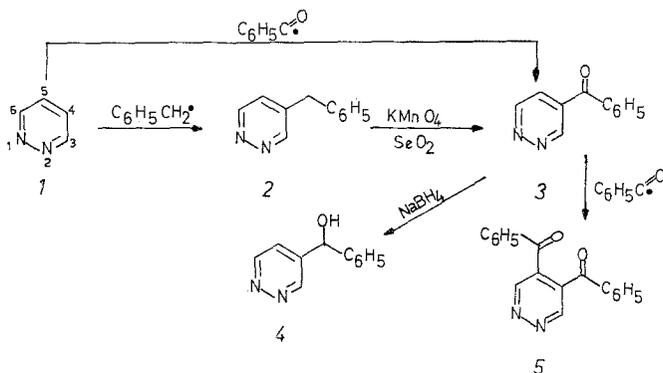
Wie die GC—MS-Analyse der Reaktionsprodukte zeigte, war nur ein einziges Benzyl-pyridazin entstanden; das charakteristische Aufspaltungsmuster der von den Pyridazin-Protonen stammenden Resonanzsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** beweist die Substitution an C-4.

Daneben ließen sich im Gemisch der aus saurem und alkalischem Medium mit Chloroform extrahierbaren Produkte folgende Verbin-

dungen eindeutig identifizieren: Benzaldehyd (M^+ : 106), Benzylalkohol (M^+ : 108) und 1,2-Diphenyläthan (M^+ : 182).

Auch 4-Benzoyl-pyridazin (3) konnte, wenn auch nur in Spuren (< 0,01%), nachgewiesen werden. Sein Auftreten ist vermutlich auf die Bildung von Benzoyl-Radikalen durch Oxidation des Benzaldehyds zurückzuführen. Eine eindeutige Identifizierung der weiteren — jeweils nur in untergeordneten Mengen vorliegenden — Produkte war mit Hilfe der GC/MS-Kombination allein nicht möglich. Das Vorliegen von 3-Benzyl-pyridazin oder Dibenzyl-pyridazinen ließ sich jedoch eindeutig ausschließen.

Als Quelle für Benzyl-Radikale diente die durch Ag^+ -Ionen katalysierte oxydative Decarboxylierung von Phenyllessigsäure mittels Ammonium-peroxodisulfat³. Durch Anwendung eines Pyridazin/Peroxid-Verhältnisses von 1 : 3 konnte eine 2-Ausbeute von 25% d. Th. erzielt werden. 2 fällt bei der Destillation ($125^\circ/10^{-3}$ Torr) als gelbliches Öl an; 2-Hydrochlorid bildet farblose Kristalle, Schmp. 129° .



Zur Synthese von 3 erwies sich hingegen die homolytische Benzoylierung von protoniertem 1 als wenig geeignet. Dies war einerseits auf Grund des geringeren nucleophilen Charakters von Benzoyl-Radikalen³ zu erwarten, andererseits mußte mit der bevorzugten Bildung von diacylierten Derivaten gerechnet werden². Das Ergebnis eines entsprechenden Versuchs (Benzoyl-Radikale wurden durch Oxidation von Benzaldehyd mit FeSO_4/t -Butylhydroperoxid nach⁵ erzeugt) ist in Tab. 1 angeführt.

Der Beweis für die Positionen der Substituenten bei 3, 5 und dem Methyl-pyridazin konnte auch hier durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie erbracht werden. Die Bildung von 4-Methyl-pyridazin⁴ ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Reaktion in Anwesenheit von Essigsäure durchgeführt werden mußte, um Benzaldehyd in Lösung zu bringen⁵.

Es gelang jedoch, 2 durch Oxydation mit KMnO_4 oder SeO_2 mit

51- bzw. 87proz. Ausbeute in 3 überzuführen. Das IR-Spektrum der neuen Substanz (Schmp. 106—108°) ist durch eine ausgeprägte C=O-Valenzschwingungsbande bei 1680 cm⁻¹ gekennzeichnet. Durch NaBH₄-Reduktion von 3 wird das bisher ebenfalls nicht bekannte Carbinol 4 in nahezu quantitativer Ausbeute zugänglich. Versuche, das durch

Tabelle 1. *Reaktionsprodukte der homolytischen Benzoylierung (GC- bzw. GC/MS-Analyse)*

| Produkt | %* | M+ |
|-----------------------------------|------|-----|
| Benzaldehyd | 37,8 | 106 |
| Pyridazin | 7,4 | 80 |
| 4-Methyl-pyridazin | 3,4 | 94 |
| Benzoessäure | 12,9 | 122 |
| 4-Benzoyl-pyridazin (3) | 2,9 | 184 |
| 4,5-Dibenzoyl-pyridazin (5) | 31,2 | 288 |
| Nicht identifizierte Verbindungen | 4,4 | — |

* Bezogen auf die Summe der aus saurem und alkalischem Milieu extrahierbaren Produkte.

präparative Schichtchromatographie isolierte 4 zur Kristallisation zu bringen, blieben ohne Erfolg, die Struktur erscheint jedoch auf Grund der spektroskopischen Befunde gesichert.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt. Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen bzw. CHCl₃-Lösungen mit dem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen, zur Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren wurde ein Gerät Varian T 60 (δ-Werte gegen TMS als inn. Standard) verwendet. Für Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren danken wir Fr. M. Thimmler, für Durchführung der Mikroanalysen Hrn. Dr. J. Zak.

Die GC/MS-Analysen wurden auf einem Varian MAT 111 (EID-Detektor, Metallsäule 5ft. × 1/8", Phase 5% OV 225 auf ABS 70/80, Trägergas He, 25 ml/min, 180—275°, 6°/min) durchgeführt. Die quantitative Auswertung erfolgte unter gleichen Bedingungen auf einem Varian 1200 (FID-Detektor, N₂, 25 ml/min). Für die Ausführung danken wir Hr. Ing. H. Begutter.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel GF₂₅₄ (Merck-) Platten verwendet. Aktivierung: 30 Min. bei 110°. Die Chromatogramme wurden mit Benzol/Methanol (85 + 15) entwickelt; ihre Auswertung erfolgte an Hand der Fluoreszenzlöschung. Die angegebenen R_f-Werte beziehen sich auf eine Schichtdicke von 0,25 mm; die präparative DC wurde auf 2 mm-Schichten ausgeführt.

4-Benzyl-pyridazin (2)

In einer Lösung von 1,60 g (20 mMol) 1 und 1,02 g (6 mMol) AgNO₃ in 20 ml 2*n*-H₂SO₄ werden 13,61 g (100 mMol) Phenyllessigsäure suspendiert.

Unter kräftigem Rühren tropft man zu der auf 60—70° erwärmten Mischung innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 13,70 g (60 mMol) Ammoniumperoxodisulfat und setzt das Rühren noch 30 Min. bei 70—90° fort. Nach dem Erkalten versetzt man mit CHCl_3 , trennt die org. Phase ab und extrahiert sie mehrmals mit 2*n*- H_2SO_4 . Die schwefelsauren Auszüge werden mit der wäßr. Phase vereinigt, unter Eiskühlung mit 50proz. NaOH alkalisiert und erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Na_2SO_4 wird im Vak. zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird bei 125° und 10^{-3} Torr destilliert, das Destillat durch präparative DC gereinigt ($R_f = 0,69$). Gelbliches Öl, Ausb. 0,84 g (25%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (170,2). Ber. C 77,62, H 5,92, N 16,46.
Gef. C 77,13, H 6,01, N 15,90.

MS: $m/e = 170$ (M^+), 141, 115, 91.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): H-3, H-6 : m, $\delta = 9,10$ (2); H-5 : m, 7,47 (1); Phenyl-H : s, 7,23 (5); $-\text{CH}_2-$: s, 4,00 (2).

2-Hydrochlorid:

Farbl. Kristalle aus Äthanol/Äther, Schmp. 129°, die sich schon bei kurzfristiger Aufbewahrung braun zu färben beginnen.

4-Benzoyl-pyridazin (3)

I: durch Oxydation von 2:

a) mit SeO_2 :

Eine Suspension von 330 mg (3 mMol) SeO_2 in 15 ml Eisessig wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 510 mg (3 mMol) 2 in 15 ml Eisessig versetzt und 1 Stde. auf 100° erhitzt; dann wird heiß filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und die vereinigten Lösungen mit 50proz. NaOH (Eiskühlung) alkalisiert. Nach erschöpfender Extraktion mit CHCl_3 und Trocknen mit Na_2SO_4 wird im Vak. zur Trockene gebracht. Farbl. Nadeln, Schmp. 106—108° (aus Benzol/Petroläther 50—70°); Ausb. 480 mg (87%).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (184,2). Ber. C 71,73, H 4,38, N 15,21.
Gef. C 71,51, H 4,49, N 15,06.

MS: $m/e = 184$ (M^+), 105, 77.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3, H-6 : m, $\delta = 9,37$ (2); Phenyl-H, H-5 : m, 7,63 (6).

IR (KBr): 1680 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

b) mit KMnO_4 :

Zu einer auf 100° erhitzten Lösung von 510 mg (3 mMol) 2 in 10 ml 2*n*- H_2SO_4 tropft man innerhalb 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 1,26 g (8 mMol) KMnO_4 in 40 ml Wasser und rührt noch 3 Stdn. bei 100°. Die Lösung wird heiß filtriert, der Rückstand mit heißem Wasser gewaschen. Weitere Aufarbeitung wie unter a), Ausb. 280 mg (51%).

II: durch Benzoylierung von 1:

Eine auf 0° gekühlte Mischung von 1,60 g (20 mMol) 1, 6,40 g (60 mMol) Benzaldehyd und 40 ml 2*n*- H_2SO_4 wird mit etwa 30 ml Eisessig versetzt. Zu dieser klaren Lösung tropft man unter Rühren gleichzeitig 5,40 g (60 mMol) *t*-Butylhydroperoxyd und eine gesätt. wäßr. Lösung von 16,70 g (60 mMol) FeSO_4 wobei darauf zu achten ist, daß die Temp. stets unter 10° bleibt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 1 Stde.

bei Raumtemp. gerührt; weitere Aufarbeitung wie bei der Darstellung von **2**, **3** wird aus dem so erhaltenen Gemisch durch präparative Schichtchromatographie ($R_f = 0,81$) isoliert.

Die nach Ia, Ib und II erhaltenen Substanzen sind nach DC, Mischschmp. und IR-Spektrum identisch.

4,5-Dibenzoyl-pyridazin (5)

Das bei der Darstellung von **3** unter II. erhaltene Reaktionsgemisch wird mit CHCl_3 erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase mit Na_2SO_4 wird im Vak. zur Trockene gebracht und **5** durch präparative Schichtchromatographie als farbl. Öl isoliert ($R_f = 0,71$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (288,3).

MS: $m/e = 288$ (M^+), 183, 105, 77.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3, H-6:s, $\delta = 9,40$ (2); Phenyl-H: m, 7,53 (10).

IR (CHCl_3): 1675 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

Phenyl-(4'-pyridazinyl)-carbinol (4)

552 mg (3 mMol) **3** in 15 ml CH_3OH werden innerhalb 15 Min. mit 30 mg (0,75 mMol) NaBH_4 versetzt. Sobald im DC **3** nicht mehr nachzuweisen ist, säuert man mit $2n\text{-H}_2\text{SO}_4$ an, setzt 15 ml Wasser zu und destilliert das Methanol im Vak. ab. Unter Eiskühlung wird mit 50proz. NaOH alkalisiert, erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert und nach Trocknen mit Na_2SO_4 im Vak. zur Trockene gebracht. Durch präparative Schichtchromatographie erhält man **4** ($R_f = 0,42$) als gelbliches Öl; Ausb. 540 mg (97%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186,2).

MS: $m/e = 186$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): H-3, H-6: m, $\delta = 8,93$ (2); H-5: m, 7,47 (1); Phenyl-H: s, 7,23 (5); Methin-H: s, 5,80 (1); O—H: s, 5,17 (breit) (1).

IR (CHCl_3): $3540\text{—}3120\text{ cm}^{-1}$ (ν_{OH}).

Literatur

- ¹ 3. Mitt.: G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer, Mh. Chem. **104**, 1372 (1973).
- ² F. Minisci, Synthesis **1973**, 1.
- ³ A. Clerici, F. Minisci und O. Porta, Tetrahedron **29**, 2775 (1973).
- ⁴ R. Mizzoni und P. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2201 (1954).
- ⁵ G. Gardini und F. Minisci, J. Chem. Soc. **1970**, 929.

Dr. G. Heinisch
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich

Eigentümer: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien. — Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien, und Verein Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Verlag: Springer-Verlag, Mölkerbastei 5, A-1011 Wien. — Für den Textteil verantwortlich: Prof. Dr. Friedrich Kuffner, Währinger Straße 33, A-1090 Wien. — Für den Anzeigenteil verantwortlich: Bruno Schweder, Schweizertalstraße 8-10, A-1130 Wien. — Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kandlgasse 19-21, A-1070 Wien

Printed in Austria