

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

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten,  
4. Mitt.<sup>1</sup>

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  $\text{KMnO}_4$  or  $\text{SeO}_2$  yields 4-benzoyl-pyridazine (**3**). On treatment with  $\text{NaBH}_4$ , **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  $\pi$ -Mangel-Heterocyclen erlangt<sup>2</sup>. 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.

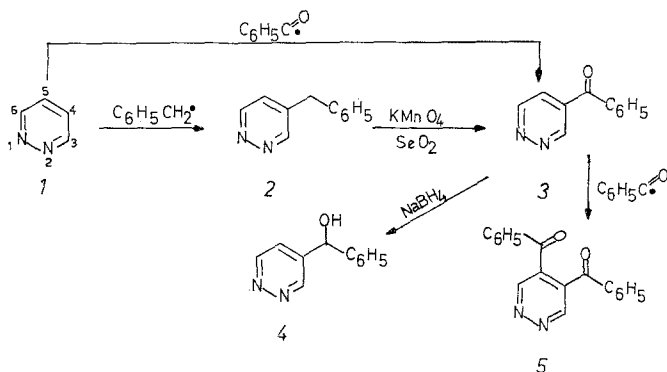
Wie die GC—MS-Analyse der Reaktionsprodukte zeigte, war nur ein einziges Benzyl-pyridazin entstanden; das charakteristische Aufspaltungsmuster der von den Pyridazin-Protonen stammenden Resonanzsignale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2** beweist die Substitution an C-4.

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  $\text{Ag}^+$ -Ionen katalysierte oxydative Decarboxylierung von Phenyllessigsäure mittels Ammonium-peroxodisulfat<sup>3</sup>. 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.  $129^\circ$ .



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-Radikalen<sup>3</sup> zu erwarten, andererseits mußte mit der bevorzugten Bildung von diacylierten Derivaten gerechnet werden<sup>2</sup>. Das Ergebnis eines entsprechenden Versuchs (Benzoyl-Radikale wurden durch Oxidation von Benzaldehyd mit  $\text{FeSO}_4/t$ -Butylhydroperoxid nach<sup>5</sup> 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-pyridazin<sup>4</sup> ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Reaktion in Anwesenheit von Essigsäure durchgeführt werden mußte, um Benzaldehyd in Lösung zu bringen<sup>5</sup>.

Es gelang jedoch, 2 durch Oxydation mit  $\text{KMnO}_4$  oder  $\text{SeO}_2$  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<sup>-1</sup> gekennzeichnet. Durch NaBH<sub>4</sub>-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. CHCl<sub>3</sub>-Lösungen mit dem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen, zur Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurde ein Gerät Varian T 60 (δ-Werte gegen TMS als inn. Standard) verwendet. Für Aufnahme der <sup>1</sup>H-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, N<sub>2</sub>, 25 ml/min). Für die Ausführung danken wir Hr. Ing. H. Begutter.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel GF<sub>254</sub> (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<sub>f</sub>-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) AgNO<sub>3</sub> in 20 ml 2*n*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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  $\text{CHCl}_3$ , trennt die org. Phase ab und extrahiert sie mehrmals mit 2*n*- $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Die schwefelsauren Auszüge werden mit der wäßr. Phase vereinigt, unter Eiskühlung mit 50proz. NaOH alkalisiert und erschöpfend mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -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  $\text{SeO}_2$ :

Eine Suspension von 330 mg (3 mMol)  $\text{SeO}_2$  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  $\text{CHCl}_3$  und Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): H-3, H-6 : m,  $\delta = 9,37$  (2); Phenyl-H, H-5 : m, 7,63 (6).

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

b) mit  $\text{KMnO}_4$ :

Zu einer auf 100° erhitzten Lösung von 510 mg (3 mMol) 2 in 10 ml 2*n*- $\text{H}_2\text{SO}_4$  tropft man innerhalb 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 1,26 g (8 mMol)  $\text{KMnO}_4$  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*- $\text{H}_2\text{SO}_4$  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)  $\text{FeSO}_4$  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  $\text{CHCl}_3$  erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): H-3, H-6:s,  $\delta = 9,40$  (2); Phenyl-H: m, 7,53 (10).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1675\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

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

552 mg (3 mMol) **3** in 15 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  werden innerhalb 15 Min. mit 30 mg (0,75 mMol)  $\text{NaBH}_4$  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.  $\text{NaOH}$  alkalisiert, erschöpfend mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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:  $m/e = 186$  ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 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 ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3540\text{—}3120\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ).

### Literatur

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