

Thermisch induzierte Disproportionierung von Pyridazinyl-4-carbinolen

(Synthesen und Reaktionen von Pyridazin-Derivaten,
5. Mitt.¹⁾)

Von

G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 22. April 1974)

Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, V: Thermal Dismutation of Pyridazinyl-4-carbinols

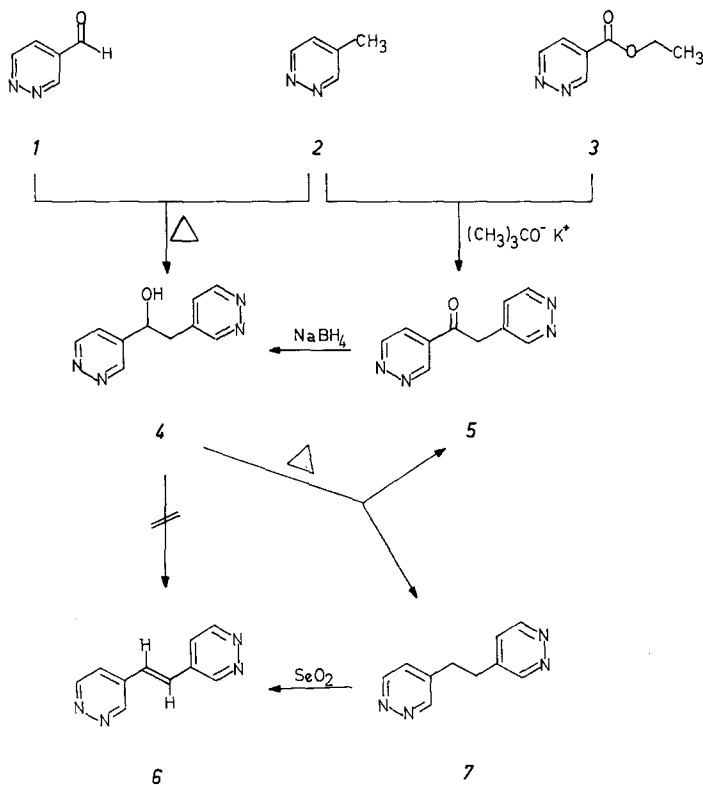
Pyridazinyl-4-carbinols (e.g. **4**, **9 a**, **9 b**) are found to dismutate at elevated temperatures yielding 4-alkyl-pyridazines and pyridazinyl ketones. This explains formation of unusual products in certain condensation reactions of pyridazine-4-carboxaldehyde. The mechanism of dismutation is discussed, IR-, ¹H-NMR- and mass spectral data of the new pyridazine derivatives **4**, **5**, **6**, **8**, **11 a** are presented.

Methylgruppen an Ring-Kohlenstoffatomen des Pyridazinsystems besitzen auf Grund des vom π -Mangel-Heteroaromaten bewirkten Elektronenzugs CH-aciden Charakter und sind dementsprechend zu Additions- bzw. Kondensationsreaktionen mit Carbonylgruppen befähigt. Mit Chloral werden hiebei β -Hydroxyalkyl-pyridazine^{2, 3}, mit aromatischen Aldehyden Alkene erhalten^{2, 4-7}. Auch mit Pyridin-carbaldehyden kommt es zur Bildung entsprechender aza-analoger Stilbene⁶.

Ein prinzipiell andersartiger Reaktionsablauf wird jedoch — wie wir vor kurzem mitteilten⁷ — beobachtet, wenn 4-Methyl-pyridazin (**2**) mit Pyridazin-4-carbaldehyd (**1**) zum Umsatz gebracht wird: Unabhängig davon, ob man **1** in überschüssigem **2** mit oder ohne ZnCl₂-Zusatz erhitzt, isoliert man stets 1,2-Bis-(4'-pyridazinyl)-äthan (**7**). Das zu erwartende „Tetraaza-stilben“ **6**, dessen Darstellung uns unter-

dessen durch SeO_2 -Oxydation von **7** gelang* (Ausb. 76%), ist im Gemisch der Reaktionsprodukte nicht nachzuweisen.

Wir fanden nun, daß die Ursache dieses überraschenden Sachverhaltes in einer thermisch induzierten Disproportionierung von intermediär gebildetem 1-Hydroxy-1,2-bis-(4'-pyridazinyl)-äthan (**4**)

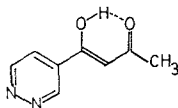


zum Alkan **7** und dem Keton **5** zu sehen ist und daß es sich dabei um ein offensichtlich allgemein für Pyridazinyl-4-carbinole charakteristisches Reaktionsverhalten handelt.

Einen ersten Anhaltspunkt für diese Annahme lieferte ein Versuch, **1** mit Aceton zu kondensieren. Aus dem — wie das *DC* zeigte — äußerst komplexen Reaktionsgemisch konnten wir durch Destillation im Hochvakuum eine Substanz isolieren, der nach Elementaranalyse und spektroskopischen Befunden (Singulett im Bereich olefinischer

* Der neuen Verbindung ist — wie in Formelbild **6** angegeben — die Struktur eines *trans*-substituierten Olefins zuzuordnen, da im IR-Spektrum eine intensive Absorptionsbande bei 985 cm^{-1} (δ_{CH} out-of-plane) auftritt.

Protonen mit der relativen Intensität 1, massenspektrometrisch ermitteltes Molekulargewicht) die Struktur der 1,3-Dicarbonyl-Verbindung **8** zuzuordnen war. Hier war also offenbar eine Substanz mit *höherer* Oxydationsstufe als das übliche Reaktionsprodukt isoliert worden, während in **7** bei der Reaktion von **1** mit **2** eine oxydativ *unter* dem zu erwartenden Produkt stehende Verbindung erhalten worden war.



8

Ein zunächst von uns in Betracht gezogener reduktiver Angriff von **1** auf **4** bzw. **6** als Ursache für die Bildung von **7** erwies sich überdies auf Grund folgender Beobachtungen als wenig wahrscheinlich: Pyridazin-4-carbonsäure, die wir ursprünglich — wenn auch nur in geringer Ausbeute — im Reaktionsgemisch gefunden hatten, läßt sich nicht mehr nachweisen, wenn man **1** mit **2** unter N_2 umsetzt und bei der Aufarbeitung die Anwendung von Alkali vermeidet, indem man nach Beendigung der Reaktion (*DC*-Kontrolle) das Alkan **7** gemeinsam mit überschüss. **2** durch $CHCl_3$ -Extraktion abtrennt.

Die Auftrennung des in $CHCl_3$ nicht löslichen Anteils, bei dem es sich — wie das *DC* erkennen läßt — um ein Gemisch mehrerer, ausgeprägt polarer Substanzen handelt, gelang uns jedoch trotz umfangreicher Bemühungen weder durch fraktionierte Kristallisation noch dünnschicht- oder säulenchromatographisch.

Unter diesen Umständen war eine Erklärung für das Auftreten von **7** am ehesten aus einer Untersuchung der Reaktivität des als Zwischenprodukt anzunehmenden Alkohols **4** zu erwarten. Als geeigneter Syntheseweg für **4** erwies sich die Reaktionsfolge $2 + 3 \rightarrow 5 \rightarrow 4$. **5** wird in 63proz. Ausbeute in Form des K-Enolates zugänglich, wenn man Pyridazin-4-carbonsäure-äthylester (**3**) mit **2** kondensiert; Reduktion des durch Ansäuern in Freiheit gesetzten 1-Oxo-1,2-bis-(4'-pyridazinyl)-äthans (**5**)* führt in glatter Reaktion (laut *DC* quantitativer Umsatz) zum Carbinol **4**.

Es ließ sich nun zeigen, daß 48stdg. Erhitzen von **4** auf 120° im geschlossenen Rohr zum Auftreten von **7** führt (**7** kann in 40proz. Ausbeute isoliert werden), die Bildung des Alkans also auch in Abwesenheit von **1** erfolgt. Der Beweis dafür, daß das Entstehen von **7** das Ergebnis einer Disproportionierung ist, konnte durch 2 $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen von **4** auf 100° erbracht werden: Unter diesen Bedingungen

* Wie das IR-Spektrum zeigt, liegt **5** in kristallisierter Form praktisch quantitativ enolisiert vor.

wird eine weitere Substanz nachweisbar, die durch Vergleichs-*DC* eindeutig als Keton **5** identifiziert werden konnte.

Unter den ursprünglich⁷ von uns bei der Kondensation von **1** mit **2** gewählten Bedingungen (2,5 Stdn., 120°) war weder **4** noch **5** nachweisbar gewesen; führt man jedoch die Reaktion bei 100° (2,5 Stdn.) aus, so läßt sich im *DC* neben **7** auch **4** und — wenn auch nur in untergeordneter Menge — **5** erkennen.

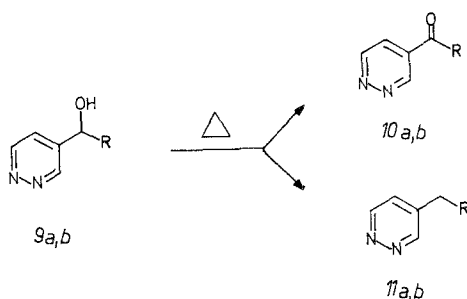
Diese Beobachtungen erlauben folgende Deutung des Reaktionsablaufes: Pyridazin-4-carbaldehyd addiert im ersten Reaktionsschritt in üblicher Weise **2** unter Bildung des Alkohols **4**, der sich jedoch unter den Kondensations-Bedingungen zum 1,2-Bis-(4'-pyridazinyl)-äthan (**7**) und dem Keton **5** disproportioniert. Berücksichtigt man den Umstand, daß letzteres zu weiteren Kondensationsreaktionen (z. B. mit **2**, **4**, **7**) befähigt ist und daß infolge des ausgeprägten Aktivierungsgrades seiner Methylengruppe vor allem auch die Möglichkeit einer Selbstkondensation sowie einer Reaktion mit **1** in Betracht gezogen werden muß, so wird auch die Tatsache, daß **5** stets nur in geringer Konzentration vorliegt, verständlich. Um solche Folgeprodukte von **5** sollte es sich demnach bei den in CHCl_3 nicht löslichen Anteilen des Reaktionsgemisches handeln. Darauf deuten neben dem hohen Schmelzpunkt (über 350°) die Laugelöslichkeit (Enolformen) und die augenblickliche Reduktion von KMnO_4 -Lösung hin.

Auch im Falle des Methyl-(4'-pyridazinyl)-carbinols (**9 a**)⁸ wird bei trockenem Erhitzen (5 Stdn., 120°) Disproportionierung und Auftreten höhermolekularer Folgeprodukte beobachtet. Die primär entstehenden Produkte konnten eindeutig als 4-Acetyl-pyridazin (**10 a**) und 4-Äthyl-pyridazin (**11 a**) identifiziert werden; **10 a** durch *GC*- und *DC*-Vergleich mit authentischem Material⁹, während die Strukturzuordnung bei **11 a** — einer unseres Wissens bisher nicht bekannten Verbindung — auf Grund des Massenspektrums (M^+ : 108, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$: 79) zu treffen war.

Die Disproportionierung von **4** zu **5** und **7** bzw. von **9 a** zu **10 a** und **11 a** läßt sich unter folgenden Annahmen erklären: **4** bzw. **9 a** erfahren beim Erhitzen an Stelle einer zunächst zu erwartenden *intra*-molekularen H_2O -Abspaltung (die ja zu einer Vergrößerung des konjugierten π -Elektronensystems führen würde) *inter*molekulare Dehydratisierung. Der eigentliche Dismutationsschritt ist in der Spaltung der dabei als Reaktionszwischenprodukte auftretenden Äther zu sehen. Ursache dieser Tendenz zur intermolekularen Ätherbildung könnte der starke Elektronenzug des mit dem Alkohol-C-Atom verknüpften Pyridazinsystems sein. Eine Isolierung dieser Äther gelang uns bisher

nicht, was vermuten läßt, daß sie unter den gewählten Bedingungen instabil sind.

Zur Stützung der Annahme einer intermediären Ätherbildung erschien es uns zweckmäßig, das Verhalten von Phenyl-(4'-pyridazinyl)-carbinol (**9 b**)¹ als Modells substanz bei erhöhter Temperatur zu untersuchen. Wir fanden, daß dabei ebenfalls Bildung von Alkan und Keton stattfindet. Erwartungsgemäß ist das hier erhaltene Produktgemisch



a: $R = CH_3$

b: $R = C_6H_5$

wesentlich übersichtlicher als bei **4** bzw. **9 a**: Neben nicht umgesetztem **9 b** ist nach 5stdg. Erhitzen auf 120° nur 4-Benzyl- (**11 b**)¹ und 4-Benzoyl-pyridazin (**10 b**)¹ nachzuweisen, der Anteil nichtidentifizierter Nebenprodukte ist kleiner als 5%.

Führt man dieses also offenbar allgemein bei Pyridazinyl-4-carbinolen zu beobachtende Verhalten wieder auf den elektronenanziehenden Einfluß des π -Mangel-Heterocyclus zurück, so sollten Carbinole bzw. Äther, die vergleichbaren elektronischen Einflüssen unterliegen, ebenfalls derartige Reaktivität aufweisen. Tatsächlich finden wir in der Literatur, daß sich beispielsweise auch Di-(4,4'-dinitrobenzhydryl)-äther thermisch disproportioniert¹⁰.

Im angeführten Reaktionsverhalten von Pyridazinyl-4-carbinolen dürfte auch die Ursache für die wenig befriedigenden Ausbeuten zu sehen sein, die bei Kondensationsreaktionen des Pyridazin-4-carbaldehyds, welche die Anwendung höherer Temperaturen erfordern (z. B. mit Malonsäure⁷, aber auch mit anderen CH-aciden Verbindungen¹¹), erzielt werden.

Der Bericht von *Igeta et al.*¹² über einen vergeblichen Versuch, Pyridazin-3-carbaldehyd mit 3-Methylpyridazin zum 1,2-Bis-(3'-pyridazinyl)-äthen zu kondensieren, legt schließlich die Vermutung nahe, daß auch Pyridazinyl-3-carbinole eine ähnliche Neigung zur Dismuta-

tion aufweisen könnten; im Einklang damit stünde auch die Tatsache, daß den genannten Autoren die Kondensation bei Einsatz der N-Oxide (d. h. bei Verringerung des Elektronendefizits der Ring-Kohlenstoffatome des Heteroaromaten) gelang. Eine Klärung dieser Frage soll weiteren Untersuchungen vorbehalten sein.

Experimenteller Teil

Die (unkorrigierten) Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt. Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen. Die Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte mit dem Varian T-60 (δ -Werte gegen *TMS* als inneren Standard), die der Massenspektren mit dem Varian-MAT 111. Für Aufnahme von IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren danken wir Frau *M. Thimler*, für die Massenspektren Herrn Dr. *G. Hanel*. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Die *GC/MS*-Analysen wurden mit dem Varian-MAT 111 durchgeführt, wofür wir Herrn Ing. *H. Begutter* danken.

Dünnschichtchromatographie: Sorptionsmittel: Kieselgel GF₂₅₄ (Merck); Aktivierung der beschichteten Platten: 30 Min. bei 110°; Laufstrecke: 10–15 cm; Detektion: UV-Löschung. Fließmittel: *A* = Benzol/Methanol (1 + 1), *B* = Benzol/Methanol (2 + 8).

<i>R_f</i>	Fließmittel	
	<i>A</i>	<i>B</i>
1	0,65	0,64
2	0,57	0,54
4	0,38	0,42
5	0,45 (gelb)	0,51 (gelb)
6	0,41	0,39
7	0,33	0,33

DC-Bedingungen und *R_f*-Werte für **9 a** und **10 a** vgl. Lit.⁸, für **9 b**, **10 b** und **11 b** vgl. Lit.¹.

1-Oxo-1,2-bis-(4'-pyridazinyl)-äthan (5)

Zu einer Suspension von 11,1 g (0,1 Mol) *K-t*-butylalkoholat in 150 ml absol. *DMF* werden bei 0–5° innerhalb 30 Min. 9,4 g (0,1 Mol) **2** in 50 ml absol. *DMF* zusetztropft. Nach 2 Stdn. tropft man unter kräftigem Rühren 15,1 g (0,1 Mol) **3** zu und läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen. Durch Zugabe von 1000 ml Äther fällt man das *K*-Salz von **5**, saugt ab, wäscht mit Äther und trocknet im Vakuumexsiccator; Ausb. 15,1 g (63%).

Das eigelbe Produkt wird in 150 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 2*n*-HCl auf pH 7 gebracht und der ausgefallene Niederschlag isoliert. Nach

Trocknen im Vakuumexsicc. und Umkristallisieren aus 96proz. Äthanol dunkelrote Kristalle, Schmp. 223—226°; Ausb. 9,4 g (47%).

$C_{10}H_8N_4O$ (200,2). Ber. C 60,00, H 4,03, N 27,99.
Gef. C 59,83, H 4,16, N 27,16.

MS: $m/e = 200$ (M^+), 107.
IR (KBr): 1625 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

Oxim von 5

Aus 96proz. Äthanol fast farblose Nadeln, Schmp. 224—226°; Ausb. quantit.

$C_{10}H_9N_5O$ (215,2). Ber. C 55,81, H 4,22, N 32,54.
Gef. C 55,51, H 4,05, N 31,73.

MS: $m/e = 215$ (M^+).
IR (KBr): 1630 cm^{-1} ($\nu_{C=N}$).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 4,27$ ppm, s, 2 H: CH_2 ; 7,47 ppm, m, 1 H: H-5'; 7,93 ppm, m, 1 H: H-5; 9,20 ppm, m, 3 H: H-3', H-6', H-6; 9,57 ppm, m, 1 H: H-3; 12,67 ppm, s, 1 H: OH (gegen D austauschbar).

1,2-Bis-(4'-pyridazinyl)-äthanol (4)

1,00 g (5 mMol) 5 in 20 ml Wasser werden innerhalb von 1 Stde. mit 100 mg (2,6 mMol) NaBH_4 versetzt. Nach Zerstören des NaBH_4 -Überschusses mit 2*n*-HCl wird mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und im Vak. zur Trockene gebracht. Der getrocknete Rückstand (Vakuumexsicc.) wird 5mal mit je 50 ml sied. CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Auszüge werden im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 153—155° (Zers.); Ausb. 430 mg (42%)^{*}.

$C_{10}H_{10}N_4O$ (202,2). Ber. C 59,41, H 4,98, N 27,71.
Gef. C 58,80, H 5,01, N 27,20.

MS: $m/e = 202$ (M^+).
IR (KBr): 3240 cm^{-1} (ν_{O-H}).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 3,00$ ppm, m, 2 H: CH_2 ; 5,00 ppm, m, 1 H: HCOH; 5,90 ppm, d, 1 H: OH (gegen D austauschbar); 7,53 ppm, m, 2 H: H-5, H-5'; 9,07 ppm, m, 4 H: H-3, H-3', H-6, H-6'.

1,2-Bis-(4'-pyridazinyl)-äthen (6)

186 mg (1 mMol) 7^7 und 1 g SeO_2 in 10 ml H_2O werden 3 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert, mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert, im Vak. eingedampft, im Vakuumexsiccator getrocknet und dann 6mal mit je 50 ml heißem CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Verdampfen des CH_2Cl_2 im Vak. wird aus heißem Wasser umkristallisiert. Goldfarbene, glänzende Blättchen, Schmp. 289—291°. 6 beginnt ab 190° zu sublimieren; Ausb. 140 mg (76%).

$C_{10}H_8N_4$ (184,2). Ber. C 65,21, H 4,38, N 30,42.
Gef. C 64,94, H 4,48, N 29,97.

MS: $m/e = 184$ (M^+).
IR (KBr): 985 cm^{-1} (δ_{C-H}).

* Die — trotz quantitativem Umsatz von 5 zu 4 (DC) — niedrige 4-Ausbeute ist auf die Instabilität von 4 unter den Aufarbeitungsbedingungen zurückzuführen.

¹H-NMR (CF₃COOH): δ = 7,67 ppm, s, 2 H: olefin. H; 8,32 ppm, m, 2 H: H-5, H-5'; 9,05—9,43 ppm, m, 4 H: H-3, H-3', H-6, H-6'.

UV (Äthanol): λ_{max} 295 nm (ε = 29 110).

1-(4'-Pyridazinyl)-butan-1,3-dion (**8**)

540 mg (5 mMol) **1**⁷ werden in 3 ml Aceton bei 0° mit 0,2 ml Diäthylamin versetzt. Nach 48stdg. Aufbewahren im Eisschrank dampft man im Vak. ein und destilliert den Rückstand bei 180° und 10⁻³ Torr. Goldfarbene Blättchen, Schmp. 105—107° (aus Wasser); Ausb. 90 mg (11%).

Die wäßr. Lösung von **8** färbt sich mit FeCl₃ intensiv rot.

C₈H₈N₂O₂ (164,2). Ber. C 58,53, H 4,91, N 17,06.

Gef. C 58,52, H 4,98, N 17,03.

MS: *m/e* = 164 (M⁺), 149.

IR (KBr): 1638 cm⁻¹ (ν_{C=O}), 1605 cm⁻¹ (ν_{C=C}).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,35 ppm, s, 3 H: CH₃; 6,27 ppm, s, 1 H: C=CH; 7,87 ppm, m, 1 H: H-5'; 9,40 ppm, m, 2 H: H-3', H-6'.

Kondensation von **1** mit **2**

a) Bei 120°

324 mg (3 mMol) **1** werden in 564 mg (6 mMol) **2** unter N₂ 2,5 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 10 ml CHCl₃ extrahiert und die org. Phase eingedampft; der Rückstand wird durch Destillation (50° und 10⁻² Torr) von überschüss. **2** befreit, in Benzol gelöst und über Al₂O₃ filtriert. Aus dem Eluat kristallisieren nach Versetzen mit Petroläther (50—70°) farblose Nadeln, Schmp. 141—142°; Ausb. 127 mg **7**. Diese Substanz ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit authent. **7**⁷ identisch.

b) Bei 100°

Ausführung der Reaktion wie unter a). Im *DC* des Reaktionsgemisches sind im Gegensatz zu a) bei Anwendung von Fließmittel *A* auch Nebenprodukte mit *R_f* = 0,38 und *R_f* = 0,45 bzw. bei Verwendung von Fließmittel *B* mit *R_f* = 0,42 und *R_f* = 0,51 nachweisbar.

Disproportionierung von **4**

a) 100 mg **4** werden im geschlossenen Rohr 48 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit CHCl₃ extrahiert, im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Das Produkt ist (IR-Spektrum und Mischschmp.) identisch mit authent. **7**; Ausb. 38 mg (40%; auf Disproportionierung bezogen: 81%).

b) **4** wird im geschlossenen Rohr 2,5 Stdn. auf 100° erhitzt. Im *DC* scheint neben **7** und **4** ein gelber Substanzfleck bei *R_f* = 0,45 (Fließm. *A*) bzw. *R_f* = 0,51 (Fließm. *B*) auf.

Disproportionierung von **9 a** bzw. **9 b**

9 a bzw. **9 b** werden 5 Stdn. im geschlossenen Rohr auf 120° erhitzt. In den Gaschromatogrammen sind jeweils Alkan (**11**) und Keton (**10**) nachweisbar, die durch *MS* identifiziert wurden. Bedingungen der *GC/MS*-Analysen:

EID-Detektor, Metallsäule 5 ft¹/₈'' , Phase 5% OV 225 auf ABS 70/80, Trägergas He, 27 ml/min, 220° (bei **9 a**) bzw. 260° (bei **9 b**).

4-Äthyl-pyridazin: C₆H₈N₂ (108,1).

MS: *m/e* = 108 (M⁺), 79 (M⁺-C₂H₅).

Literatur

- ¹ 4. Mitt.: G. Heinisch, A. Jentzsch und M. Pailer, Mh. Chem. **105**, 648 (1974).
- ² R. Mizzone und P. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2201 (1954).
- ³ R. Jones, E. Kornfeld und K. McLaughlin, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3539 (1950).
- ⁴ O. Poppenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3257 (1901).
- ⁵ W. Borsche und A. Klein, Ann. Chem. **548**, 74 (1941).
- ⁶ R. Castle und K. Kaji, J. Heterocycl. Chem. **2**, 463 (1965).
- ⁷ G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer, Mh. Chem. **104**, 1372 (1973).
- ⁸ G. Heinisch, Mh. Chem. **104**, 1354 (1973).
- ⁹ G. Heinisch, Mh. Chem. **104**, 953 (1973).
- ¹⁰ J. Gorvin, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 83.
- ¹¹ G. Heinisch (unveröffentlicht).
- ¹² H. Igeta, T. Tsuchiya, C. Kaneko und S. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. **21**, 125 (1973).

Dr. et Mag. G. Heinisch
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich