

Gottfried Heinisch*, Ernst Luszczak und Andreas Mayrhofer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, A-1090 Wien, Österreich
Eingegangen am 7 Oktober 1977

4-Pyridazoin-cyanhydrin liefert mit Acetanhydrid das 1,4-Dihydropyridazin-Derivat **2a**. Die Strukturen von **2a** und dem Pyridin-Analogon **2b** werden spektroskopisch gesichert. Bei Chromatographie auf Kieselgel, gefolgt von Elution mit Methanol reagiert **2a** zum Pyridazin-4-carbonsäuremethylester, **2b** liefert hingegen neben Isonicotinsäuremethylester 4-Pyridylmethyl acetat. Die Mechanismen dieser ungewöhnlichen Reaktionen werden diskutiert.

J. Heterocyclic Chem., 15, 637 (1978)

Pyridazin-4-carbaldehyd zeigt sowohl unter Bedingungen der Benzoin- als auch der Cyanhydrin-Reaktion ein von aromatischen Carbaldehyden deutlich abweichendes Verhalten. Im erstgenannten Fall erhält man anstelle des 4-Pyridazoinins die Folgeprodukte einer gekreuzten Cannizzaro-Reaktion (2), mit äquimolaren Mengen Blausäure reagiert der Aldehyd zu 2,3-Dihydroxy-2,3-bis(4-pyridazinyl)-propionitril (**1**) (3).

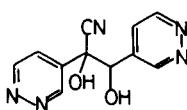
Im Zusammenhang mit Versuchen **1**, das als Intermediärprodukt der "Pyridazoin"-Reaktion anzusehen ist, in 4-Pyridazoin überzuführen untersuchten wir die Reaktion von **1** mit Acetanhydrid. Als Hauptkomponente des äusserst komplexen Reaktionsgemisches konnte eine Substanz isoliert werden, deren UV-Spektrum auf ein gegenüber **1** beträchtlich erweitertes chromophores System hinweist. Im IR-Spektrum fällt neben der Abwesenheit von Absorptionsbanden im Bereich aromatischer C-C-Schwingungen ausgeprägte Absorption bei 2200 cm^{-1} auf, welche die unveränderte Nitrilgruppe anzeigt; zwischen 1770 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} imponieren drei intensive Absorptionssignale. Zusammen mit dem massenspektrometrisch zu **219** ermittelten Molekulargewicht und der Elementaranalyse (4) deuten diese Befunde auf das Vorliegen einer Verbindung der Struktur **2a** hin. Das H-NMR-Spektrum bestätigt diese Strukturzuordnung. Neben zwei Singulets im Bereich von *O*- bzw. *N*-Acetylresonanzen tritt bei 60 MHz Messfrequenz das Signal eines Protons als Multiplett im Resonanzbereich olefinischer Wasserstoffe auf. Ein weiteres Multiplett bei ca. 8 ppm mit der relativen Intensität 2 ist den Protonen an den Kohlenstoffatomen 3 und 6 des 1,4-Dihydropyridazinsystems zuzuordnen.

In der Literatur (5) finden wir, dass auch das zu **1** analoge 4-Pyridin-Derivat bei Behandlung mit Acetanhydrid nicht zu einem einfachen Acetylierungsprodukt reagiert. Mathes und Sauermilch (5) erhielten vielmehr eine gelb gefärbte Substanz, für die sie auf Grund der Elementaranalyse und des Fehlens basischer Eigenschaften die Struktur **2b** zur Diskussion stellten. Durch spektroskopische Untersuchung von **2b** konnten wir nun die Richtigkeit dieses Strukturvorschlages beweisen. Sowohl die UV- als auch die IR- und H-NMR-Spektren von **2a** und **2b** weisen weitestgehende Analogie auf, auch die elektronenstossinduzierte Fragmentierung verläuft bei beiden Verbindungen gleichartig.

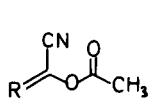
Im Gegensatz zu **2b** liegt in **2a** ein Verbindungstyp vor, bei dem mit einem Auftreten von E-Z-Isomeren zu rechnen ist. Tatsächlich stellt das von uns isolierte Produkt, wie sich aus dem 100 MHz H-NMR-Spektrum ergibt, ein Gemisch entsprechender Isomerer dar. Das Resonanzsignal im Bereich olefinischer Protonen erscheint hier nämlich in Form zweier dublettisch aufgespaltener Dubletts, aus deren relativen Intensitäten ein Molverhältnis von ca. 2:3 abgeleitet werden kann. Auch die Signale der *O*- und *N*-Acetylgruppen erscheinen bei dieser Messfrequenz jeweils zweifach ($\Delta\nu = 1$ bzw. $0,5\text{ Hz}$), Letzteres wohl auf Grund einer behinderten Rotation um die Amid-Bindung.

Versuche die beiden Isomeren gaschromatographisch zu trennen blieben erfolglos, auch durch fraktionierte Kristallisation liess sich bei erheblichem Substanzverlust nur Anreicherung eines Isomeren erzielen.

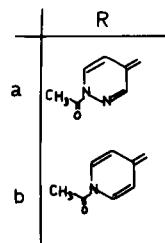
Ein völlig unerwartetes Ergebnis brachten DC-Trennungsversuche auf Kieselgel. Bei Anwendung auch verschiedener Fliessmittel (Benzol/Methanol/Äthylacetat 1:2,5:5; Benzol/Äthylacetat 2:1; Diisopropyläther) resultierten zwar jeweils durch zwei Hauptzonen charakterisierte Chromatogramme, die bei Elution der beiden Zonen mit Methanol erhaltenen Produkte erwiesen sich jedoch nach ihren IR-Spektren und DC-Verhalten überraschenderweise als identisch. Nach dem H-NMR-Spektrum und dem Massenspektrum muss es sich bei der in insgesamt 56 prozent. Ausbeute isolierten Substanz um Pyridazin-4-carbonsäuremethylester (**11**) (6) handeln. Eluiert man



1



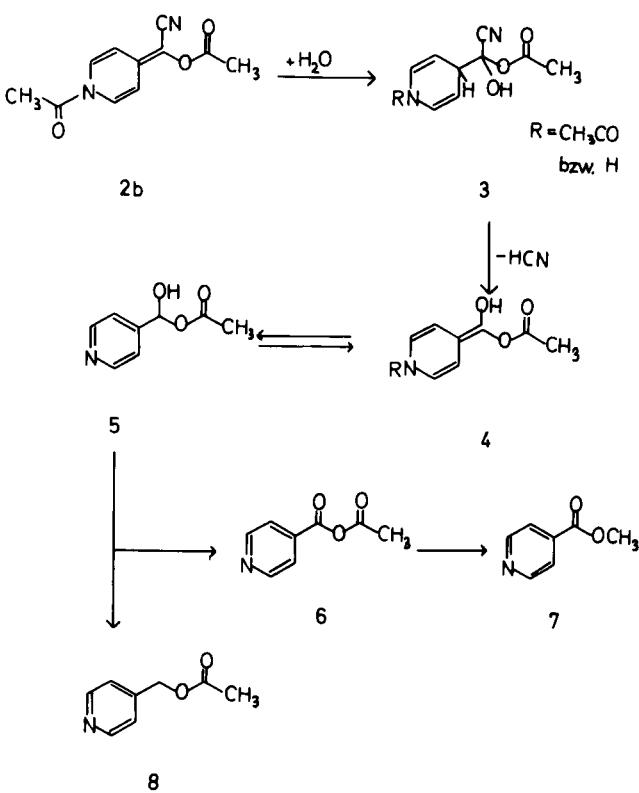
2a,b



die beiden Zonen mit Wasser, so resultieren wieder zwei untereinander identische Produkte, die als Pyridazin-4-carbonsäure (7) erkannt wurden.

Eine Untersuchung des Reaktionsverhaltens der Pyridin-Verbindung **2b** ergab, dass auch diese unter den genannten Bedingungen reagiert: Bei Elution mit Wasser zu Iso-nicotinsäure, bei Methanol-Elution zu deren Methylester **7**.

Zu betonen ist, dass die erwähnten Reaktionen von **2a** bzw. **2b** weder beim Behandeln der Substanzen mit Methanol bzw. Wasser allein, noch während des Chromatographievorganges selbst, sondern offenbar erst während der Elution vom Kieselgel stattfinden, wie sich durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie bzw. im Fall von **2b** auch durch Isolierung der unveränderten

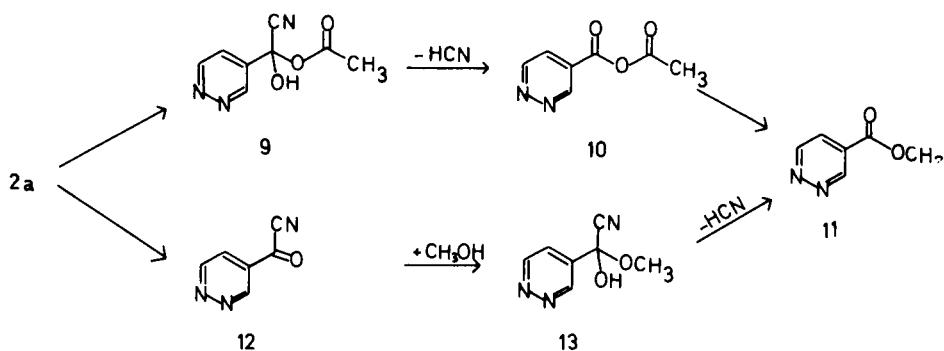


Substanz bei Elution mit Chloroform zeigen lässt. Mikrochemisch (8) liess sich nachweisen, dass der Verlust der Nitrilfunktion von **2a** bzw. **2b** unter Freisetzung von Blausäure erfolgt.

Da ferner experimentell sichergestellt werden konnte, dass **7** bzw. **11** nicht durch Veresterung primär gebildeter Carbonsäuren unter den Elutionsbedingungen entstanden sein konnten, liegt es nahe die Bildung der Methylester auf das Auftreten von Intermediärprodukten mit Anhydrid-Charakter (z.B. **6**) zurückzuführen. Einen deutlichen Hinweis darauf wie **6** aus **2b** entstehen könnte lieferte eine weitere neben **7** (19 prozent. Ausbeute) in 10 prozent. Ausbeute isolierte Substanz, der auf Grund der spektroskopischen Daten und eines Vergleiches mit authentischem Material (9) die Struktur des 4-Pyridylmethyl acetats (8) zuzuordnen war. Die Verbindungen **6** und **8** können nämlich als Folgeprodukte der Disproportionierung eines Mono-acetats des 4-Pyridincarbaldehyd-hydrats (5) aufgefasst werden. Die ungewöhnliche Bildung von **7** aus **2b** wird so über den in den Formelbildern **3** → **4** → **5** → **6** angedeuteten Weg erklärbar. Auf welcher Stufe dieser Reaktionsfolge Hydrolyse der *N*-Acetylgruppe erfolgt liess sich nicht klären.

Für die Reaktion des Pyridazinderivates **2a** zu **11** muss ein Dismutationsschritt ausgeschlossen werden, da der Methylester in über 50 prozent. Ausbeute isoliert wird. Letzterer könnte zwar ebenfalls über ein gemischtes Säureanhydrid (**10**) entstehen, zu dessen Bildung wäre dann aber eine Oxydationsreaktion (entweder auf der Stufe des zu **4** oder des zu **3** analogen Dihydropyridazinderivates) erforderlich. Ein anderer denkbarer Bildungsweg für **10**, bei dem nach nucleophilem Angriff eines Hydroxid-Ions am α -Kohlenstoffatom zur Nitrilgruppe die *N*-Acetylgruppe von **2a** als Acetaldehyd weichen müsste, ist auszuschliessen, da Acetaldehyd weder gaschromatographisch noch mikrochemisch (**10**) als Reaktionsprodukt nachzuweisen war.

Zur Erklärung der Bildung von **11** aus **2a** ist jedoch auch ein Reaktionsweg in Betracht zu ziehen, der durch das Auftreten des Halbacetals **13** charakterisiert ist. Das



Entstehen von **13** wird unter der Annahme einer Hydrolyse des Enolacetats in **2a**, Tautomerisierung zum Oxo-Derivat, Oxydation zu **12** und nachfolgender Methanol-Addition verständlich. Die für diesen Weg entscheidende Tendenz der Carbonylgruppe in **12** zur Addition von Methanol lässt sich bei Berücksichtigung der negativ induktiven Effekte der Nitrilgruppe und des 4-Pyridazinylrestes zwanglos erklären. Bezüglich der hier als letzten Reaktionsschritt postulierten Blausäure-Abspaltung aus **13** ist auf die schon früher von uns mitgeteilte Beobachtung (3) hinzuweisen, dass Perjodatspaltung von **1** auch bei Ausschluss von Sauerstoff neben Pyridazin-4-carbaldehyd nicht **12** sondern Pyridazin-4-carbonsäure liefert. Dieser Befund lässt sich nämlich nur unter der Annahme verstehen, dass das als Intermediärprodukt der Perjodatspaltung zu postulierende Hydrat von **12** eine grössere Tendenz zur Eliminierung von Blausäure als zur Dehydratisierung aufweist.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: UV: Beckmann DB, IR: Perkin-Elmer 237, NMR: Varian T-60 bzw. XL-100 (Deuteriochloroform-Lösungen, TMS als innerer Standard), MS: Varian-MAT 111. Die GC-Analysen wurden auf dem Varian 1400 Gaschromatographen durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert.

E,Z-(1-Acetyl-1,4-dihydro-4-pyridazinyliden)-cyanomethyl-acetat (**2a**).

Verbindung **1** (3,134 g., 12 mMol) wird in 8 ml. Acetanhydrid 15 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Acetanhydrids im Vakuum wird der Rückstand in 50 ml. Chloroform gelöst. Die Lösung wird mit 100 ml. 5 prozent. wässriger Natriumcarbonat-Lösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert (140-160° Badtemperatur/10⁻¹ Torr). Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 690 mg. (26%) oberflächlich orangefarben verfarbte Kristalle, Schmp. 105-108°; MS: (m/e) = 219 (M⁺, 13), 177 (33), 135 (100), 134 (91), 43 (CH₃CO⁺, 98); IR (Kaliumbromid): 2200 (ν C≡N), 1770 (ν C=O, Enolester), 1740 (ν C=C), 1640 (ν C=O, Hydrazid) cm⁻¹; UV (Äthanol): λ max = 342 nm, log ε = 4,32; H-NMR (100 MHz): δ = 8,00-7,66 (m, 2H; H-3, H-6), 6,39 (dd, J_{5,6} = 8 Hz, J_{3,5} = 3 Hz), 6,20 (dd, J_{5,6} = 8 Hz, J_{3,5} = 2 Hz) (1H; H-5), 2,50, 2,48 (s, 3H; CH₃COO bzw. CH₃C≡N), 2,30, 2,29 ppm (s, 3H; CH₃CON bzw. CH₃COO).

Anal. Ber. für C₁₀H₉N₃O₃ (219,2): C, 54,80; H, 4,14; N, 19,17. Gef.: C, 54,05; H, 4,65; N, 18,63 (4).

(1-Acetyl-1,4-dihydro-4-pyridinyliden)-cyanomethyl-acetat (**2b**).

Darstellung und Reinigung entsprechend Lit. (5), C₁₁H₁₀N₂O₃ (218,2); MS: (m/e) = 218 (M⁺, 15), 176 (25), 134 (75), 133 (58), 43 (CH₃CO⁺, 100); IR (Kaliumbromid): 2180 (ν C≡N), 1770 (ν C=O, Enolester), 1730 (ν C=C), 1670 (ν C=O, Amid) cm⁻¹; UV (Äthanol): λ max = 347 nm, log ε = 4,36; H-NMR (60 MHz): δ = 7,52 (d, 2H; H-2, H-6, J = 8 Hz), 6,38 (dd, 1H; H-3 bzw. H-5; J = 8 Hz), 6,20 (dd, 1H; H-5 bzw. H-3; J = 8 Hz), 2,48 (s, 3H; CH₃COO bzw. CH₃CON), 2,24 ppm (s, 3H; CH₃CON bzw. CH₃COO).

Reaktion von **2a** zu **11**.

Verbindung **2a** (100 mg., 0,46 mMol) gelöst in Chloroform wird auf eine PSC Kieselgel 60 F₂₅₄-Platte (Fa. Merck, Darmstadt) aufgetragen. Nach dreimaliger Entwicklung des Chromatogramms mit Diisopropyläther (über Kaliumhydroxid aufbewahrt) werden die beiden Zonen mit grösstem R_f-Wert mit Methanol eluiert. Nach Abtrennen des Kieselgels wird im Vakuum zur Trockene gebracht, mit Chloroform aufgenommen und neuerlich filtriert. Die beim Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibenden Produkte werden bei 50° (Badtemperatur)/10⁻¹ Torr sublimiert. Beide Substanzen (farblose Nadeln) erweisen sich nach Schmp. (63°), Mischschmp. und IR-Spektren als untereinander und mit authentischem Pyridazin-4-carbonsäure-methylester (**11**) (6) identisch. Gesamtausbeute 35 mg. (56%), C₆H₆N₂O₂ (138,1); MS: (m/e) = 138 (M⁺, 100), 123 (M⁺-CH₃, 8), 107 (M⁺-OCH₃, 17), 59 (COOCH₃⁺, 16); IR (Kaliumbromid): 1733 (ν C=O), 1582, 1560 (Pyridazin) cm⁻¹; H-NMR (60 MHz): δ = 9,76-9,36 (m, 2H; H-3, H-6), 8,07-7,88 (m, 1H; H-5), 4,00 ppm (s, 3H; CH₃).

Reaktion von **2b** zu **7** und **8**.

Verbindung **2b** (600 mg., 2,75 mMol) (5) wird auf PSC Kieselgel 60 F₂₅₄-Platten mit Benzol/Athylacetat (2:1) chromatographiert. Die Hauptzone wird durch 10 Minuten Erhitzen mit Methanol eluiert, das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach Filtration wird neuerlich zur Trockene gebracht: es verbleiben 330 mg. gelbes Öl. Letzteres wird unter den oben angeführten Bedingungen chromatographiert. Bei zweifacher Entwicklung erhält man zwei getrennte Zonen, die mit Dichlormethan eluiert werden. Aus der Zone mit grössem R_f-Wert erhält man 73 mg. (19%) farbloses Öl, das nach IR- und H-NMR-Spektrum mit authentischem (**11**) Isonicotinsäuremethylester identisch ist. Aus der Zone mit kleinerem R_f-Wert werden 41 mg. (10%) gelbliches Öl erhalten, das sich nach IR- und H-NMR-Spektrum als identisch mit authentischem (9) 4-Pyridylmethyl acetat (**8**) erweist.

Dank.

Für die Aufnahme des 100 MHz H-NMR-Spektrums sind wir Herrn Dr. E. Haslinger (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) sehr zu Dank verpflichtet. Die Elementaranalyse wurde von Herrn Dr. J. Zak (Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Wien) durchgeführt, die Massenspektren von Herrn Dr. G. Hanel aufgenommen.

LITERATUR UND FUSSNOTEN

- (1) 8. Mitt.: M. Braun, G. Hanel und G. Heinisch, *Monatsh. Chem.*, **108**, im Druck (1977).
- (2) G. Heinisch, E. Luszczak und A. Mayrhofer, *ibid.*, **107**, 799 (1976).
- (3) G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer, *ibid.*, **104**, 1372 (1973).
- (4) Trotz der Abweichung der Analysenergebnisse von den berechneten Werten, die auf die schlechte Haltbarkeit der Substanz (auch bei Temperaturen < 0°) zurückzuführen ist, kann an der Struktur **2a** auf Grund der spektroskopischen Daten kein Zweifel bestehen.
- (5) W. Mathes und W. Sauermilch, *Chem. Ber.*, **89**, 1515 (1956).
- (6) M. Robba, *Ann. Chim.*, **5**, 351 (1960).
- (7) G. Heinisch, *Monatsh. Chem.*, **104**, 953 (1973).
- (8) Der Nachweis von Blausäure wurde in den entsprechenden Methanol-Eluaten durch Reaktion mit *p*-Benzochinon in Dimethylsulfoxid geführt: F. Feigl und V. Anger, "Spot Tests in Inorganic

Analysis", 6th. Ed., Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York, 1972, S. 349.

(9) V. Boekelheide und W. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1286 (1954).

(10) F. Feigl, "Spot Tests in Organic Analysis", 7th. Ed., Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York, 1966, S. 414.

(11) L. Ternájgó, *Monatsh. Chem.*, **21**, 446 (1900).

English Summary.

4-Pyridazoinecyanohydrin was found to be converted into the 1,4-dihydropyridazine derivative **2a** on treatment with acetic anhydride. Structures of **2a** and the corresponding 4-pyridine derivative **2b** were assigned on the basis of spectroscopic data. Chromatography of **2a** on silica gel using methanol as eluent yielded methyl 4-pyridazinecarboxylate. The pyridine derivative **2b** under similar conditions was converted into a mixture of methyl isonicotinate and 4-pyridinylmethyl acetate. Mechanisms of these unexpected reactions are discussed.