

## 4,5-Diacylpyridazine: Synthese und Umsetzung zu 1,4-Diaryl- bzw. 1,4-Dialkyl-pyridazino[4,5-d]pyridazinen

8. Mitt. über Pyridazine<sup>1</sup>

Von

Martina Braun, Günter Hanel und Gottfried Heinisch\*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 1. Februar 1977)

*4,5-Diacylpyridazines: Synthesis and Conversion to 1,4-Diaryl- or 1,4-Dialkyl-pyridazino[4,5-d]pyridazines (Pyridazines, VIII)*

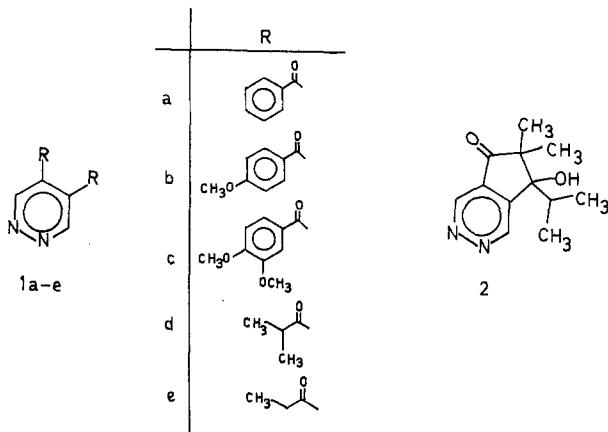
It is found that protonated pyridazine is attacked by nucleophilic acyl radicals not in the positions of lowest electron density (C-3, C-6) but in C-4 and C-5 yielding diacylpyridazines **1 a—e**. When acyl radicals bearing hydrogen in  $\alpha$ -position to the carbonyl group are used, the diacylpyridazines are mainly converted to cyclopenta[d]pyridazines (e.g. **2**, **3**, **4**) by intramolecular aldol reactions. Compounds **1 a—d** are easily converted to 1,4-disubstituted pyridazino[4,5-d]pyridazines by condensation with semicarbazide or hydrazine respectively.

Wie aus Untersuchungen radikalischer Substitutionsreaktionen an verschiedenen heterocyclischen Systemen bekannt<sup>2</sup>, hat die Einführung eines Acylrestes in einen  $\pi$ -Mangel-Heteroaromaten eine zusätzliche Verringerung der Elektronendichte an den Ring-Kohlenstoffatomen zur Folge, wodurch der Eintritt eines zweiten Acylradikals begünstigt wird. Ausgehend von unserer Beobachtung, daß protoniertes Pyridazin von Benzyl-<sup>3</sup> und anderen nucleophilen Radikalen<sup>4</sup> am C-4 angegriffen wird, untersuchten wir nun die Anwendbarkeit der „homolytischen Acylierung“ zur Synthese von 4,5-diacylierten Pyridazinen, von denen aus 1,4-Diaryl- bzw. 1,4-Dialkyl-pyridazino[4,5-d]pyridazine zugänglich sein sollten. Diese Substanzklasse interessiert uns nicht zuletzt auf Grund der in den letzten Jahren beobachteten, pharmakologisch bemerkenswerten (z. B. diuretischen<sup>5</sup>) Eigenschaften heterocyclisch anelierter Pyridazine.

\* Auszugsweise vorgetragen bei den VÖCh-Chemietagen, Graz, Oktober 1977.

Wir fanden nun, daß protoniertes Pyridazin mit Anisoyl-, Veratroyl-, Propionyl- und Isobutyryl-Radikalen, die wir durch Oxydation der entsprechenden Aldehyde mit  $\text{FeSO}_4/t$ -Butylhydroperoxid herstellten, so wie mit Benzoyl-Radikal<sup>3</sup>, vorwiegend zu 4,5-disubstituierten Verbindungen reagiert. Die Strukturzuordnung der so erstmals zugänglich gewordenen Diacylpyridazine (**1 a—d**) ergibt sich zunächst aus Analysen, Massenspektren und dem Umstand, daß in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren neben den Signalen der Acylgruppen nur ein einzelnes Singulett und zwar bei  $\delta$ -Werten auftritt, wie sie der Resonanzlage von Protonen an den  $\alpha$ -Kohlenstoffatomen des Pyridazins entsprechen.

Während die Diacylpyridazine **1 a—c** auf einfache Weise und in befriedigenden Ausbeuten erhalten werden können, ergab die Umsetzung von Pyridazin mit Propionyl- bzw. Isobutyryl-Radikalen so komplexe Substanzgemische, daß zu deren Untersuchung und Aufarbeitung *GC*- bzw. *SC*-Verfahren herangezogen werden mußten. Dabei zeigte sich, daß hier die gesuchte Diacylverbindung **1 e** nur in untergeordneter Menge ( $\approx 5\%$ ) vorliegt bzw. **1 d** in nur 9proz. Ausbeute isoliert werden kann.



Als Hauptprodukt der Umsetzung mit Isobutyryl-Radikalen isolierten wir vielmehr eine kristalline Verbindung, die dieselbe Molmasse wie das gewünschte **1 d** aufweist, in deren IR-Spektrum die Carbonylbande jedoch im Vergleich zu den entsprechenden Banden der Diacylpyridazine hypsochrom verschoben (bei  $1732 \text{ cm}^{-1}$ ) erscheint. Unter Berücksichtigung einer Konjugation der Carbonylgruppe mit dem Pyridazinsystem läßt diese Bandenlage das Vorliegen einer 5-Ring-Ketonstruktur vermuten, wie sie sich bei Addition des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms des einen Isobutyryl-Restes an das Carbonyl-C-Atom des anderen

ergeben könnte. Den endgültigen Beweis für die Aldol-Struktur **2** liefert das 100 MHz-H-NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ -Lösung)\*.

Auch bei der Reaktion von Pyridazin mit Propionylradikalen kommt es zur Bildung eines zu **2** analogen intramolekularen Aldoladditionsproduktes (**3**), wie das Auftreten zweier *GC*-Peaks gleicher Molmasse (192) zeigt.

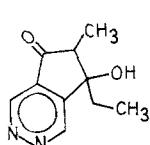
Die Strukturzuordnung der beiden Isomeren ließ sich aus der *GC-MS*-Analyse treffen: Nur **1 e** fragmentiert unter Bildung des für Äthylketone charakteristischen Ions der Masse 57 und zeigt als Basispeak das aus  $\alpha$ -Spaltung resultierende Ion der Masse 163. Im Spektrum von **3** ist hingegen ein aus einer Wasserabspaltung resultierendes Ion der Masse 174 signifikant. Im Einklang damit weist **3** auf Grund der ausgeprägteren Polarität eine selbst bei Temperaturprogrammierung bereits nahezu doppelt so lange Retentionszeit wie **1 e** auf.

Da im Fall von **3** — im Gegensatz zu **2** — die Möglichkeit einer intramolekularen Dehydratisierung besteht, war hier auch mit dem Vorliegen des Cyclopenta-pyridazins **4** zu rechnen. Tatsächlich findet sich im Gaschromatogramm ein Peak der dieser Verbindung entsprechenden Massenzahl (174). Monopropionyl-pyridazin ist im Gemisch laut *GC* nur in untergeordneter Menge (etwa 5%) vorhanden. Auf Grund unserer bisherigen experimentellen Befunde war zu erwarten, daß es sich dabei um das C-4-Substitutionsprodukt handelt. Durch Synthese von 4-Propionyl-pyridazin **5 b** über Claisenkondensation von Pyridazin-4-carbonsäureäthylester mit Propionsäureäthylester, gefolgt von Ketonspaltung des gebildeten  $\beta$ -Ketosäureesters **5 a** und Vergleich des *GC*-Verhaltens und des Massenspektrums mit dem aus der radikalischen

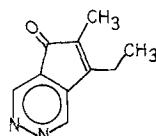
\* Die vorhandenen vier Methylgruppen ergeben vier diskrete Signale: zwei Singulets ( $\delta = 1,11$  und  $\delta = 1,35$ ), die von den beiden Methylgruppen am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe stammen, und zwei Dubletts bei  $\delta = 0,33$  bzw.  $\delta = 1,17$  ( $J = 6,8$  Hz), die den Methylgruppen der Isopropylgruppierung zuzuordnen sind. Der relativ große Unterschied in der Resonanzlage der beiden Dubletts gemeinsam mit dem ungewöhnlich niedrigen  $\delta$ -Wert des einen Signals erscheint bei Betrachtung eines Dreiding-modells der Verbindung verständlich: Hier wird ersichtlich, daß durch die weitgehende Rigidität des Moleküls keine freie Drehbarkeit der Isopropylgruppe gegeben ist, daß diese vielmehr in einer Orientierung fixiert ist, bei der eine der Methylgruppen über der Ebene des Heteroaromatens zu stehen kommen muß. Die Kopplungskonstante  $J = 6,8$  Hz findet man erwartungsgemäß auch im Septett bei  $\delta = 2,31$  ppm; ein mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbares Proton liefert das Resonanzsignal bei etwa 3,5 ppm. Die im Fall von **2** gegebene Nichtäquivalenz der Pyridazinprotonen findet ihren Ausdruck im Auftreten zweier Dubletts ( $\delta = 9,47$  ppm,  $\delta = 9,72$  ppm,  $J_{3,6} = 1,2$  Hz). In völliger Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur stehen schließlich auch die relativen Signalintensitäten.

Substitutionsreaktion resultierenden Produkt konnte diese Annahme bestätigt werden.

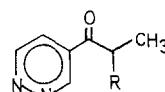
Daß die radikalische Substitution von protoniertem Pyridazin im Hinblick auf eine rationelle Darstellung von 4,5-aliphatisch diacylierten Pyridazinen wenig befriedigend erscheint, ist also in erster Linie auf die erwähnten intramolekularen Folgereaktionen zurückzuführen. Im Fall



3



4

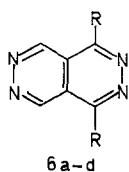


5 a,b

a:  $R = COOC_2H_5$ b:  $R = H$ 

von **1 d** ergibt sich allerdings aus der *GC*- bzw. *GC-MS*-Analyse ein Anteil von etwa 70% **1 d** im Gemisch der mit Chloroform aus der Reaktionslösung extrahierten Verbindungen, woraus zu schließen ist, daß die intramolekulare Reaktion erst im Verlauf der Isolierung erfolgt sein kann. Der im Gegensatz dazu bei Aldolkondensation von **1 e** eintretende Gewinn an Resonanzenergie erklärt die Tatsache, daß hier schon im Reaktionsgemisch **4** in zehnfach größerer Menge, verglichen mit **1 e** vorliegt. Beziiglich weiterer Nebenprodukte, deren Identifizierung durch *GC-MS*-Analyse gelang, sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

Zur Darstellung der gesuchten Pyridazino-pyridazine (**6 a—c**) erwies sich 24stdg. Erhitzen der Diacylpyridazine mit einem 5fachen Überschuß Semicarbazid-Hydrochlorid in Methanol-Lösung als gut geeignet. **6 a—c** fallen in 80—90% Ausbeute in kristalliner Form an. Bei **1 d** gelang der Ringschluß zu **6 d** jedoch nur bei Anwendung von überschüssigem Hydrazin-dihydrochlorid. Die angeführten Strukturen werden durch die gefundenen Analysenwerte ebenso wie durch die spektroskopischen Daten gesichert.



	a	b	c	d
R				

Unter geänderten Reaktionsbedingungen werden, wie am Beispiel der Umsetzung von **1 a** mit Semicarbazid gezeigt werden konnte, auch die intermediären Mono-semicarbazone der Diacylpyridazine zugänglich,

die in saurem Medium mit hoher Ausbeute zu den Pyridazino[4,5-*d*]-pyridazinen cyclisiert werden können.

Mit dem Entstehen der Verbindungen **2** bzw. **6 a—d** aus den Diacylpyridazinen ist auch — zusammen mit den oben erwähnten <sup>1</sup>H-NMRspektroskopischen Befunden — der chemische Beweis erbracht, daß der Angriff von Acylradikalen am protonierten Pyridazin in den Positionen 4 und 5 erfolgt. Dies erscheint uns deshalb bemerkenswert, weil unter Berücksichtigung der berechneten ElektronendichteVerteilung im protonierten Pyridazin<sup>6</sup> ein Angriff nucleophiler<sup>7</sup> Radikale in erster Linie an den Kohlenstoffatomen **3** bzw. **6** zu erwarten wäre.

Für die Aufnahme des 100 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums sind wir Herrn Dr. *E. Haslinger* (Organisch-Chemisches Institut der Universität) sehr zu Dank verpflichtet, für die Durchführung der Elementaranalysen Herrn Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität).

### Experimenteller Teil

Die Bestimmung der Schmelzpunkte (unkorrigiert) erfolgte mit dem *Kofler*-Heizmikroskop. Die bei den Radikalreaktionen angegebenen Ausb. beziehen sich auf die Menge eingesetzten Pyridazins. Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen bzw. CHCl<sub>3</sub>-Lösungen mit dem Perkin Elmer-Gerät 237, die Massenspektren mit dem Varian-MAT 111 aufgenommen. Zur Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren diente das Varian T-60- bzw. das Varian XL-100-Gerät ( $\delta$ -Werte gegen TMS als inneren Standard).

Zur Dünnschichtchromatographie wurden selbstgestrichene Kieselgel GF<sub>254</sub> (Merck)-Platten verwendet. Aktivierung: 30 Min. bei 110°. Die Chromatogramme wurden mit Benzol/MeOH (8 + 2) entwickelt; ihre Auswertung erfolgte an Hand der Fluoreszenzlösung. Die angegebenen  $R_{st}$ -Werte beziehen sich auf eine Schichtdicke von 0,25 mm, als Standard diente Pyridazin.

#### *4,5-Diacyl-pyridazine **1 a—e***

Die Darstellung erfolgte aus Pyridazin (20 mMol) und den entsprechenden Aldehyden unter den in Lit.<sup>3</sup> angegebenen Reaktionsbedingungen. Im Fall der Reaktion mit Propion- bzw. Isobutyraldehyd entfällt der Zusatz von Eisessig. Die Reaktionsgemische wurden nach Beendigung des Zutropfens solange bei Raumtemp. weitergeführt, bis im DC keine Veränderung mehr auftrat (etwa 3—5 Stdn.).

Das in Lit.<sup>3</sup> als Öl beschriebene **1 a** konnte durch Umlösen aus wäßr. EtOH/Aktivkohle und anschließend aus Äthanol in Form gelber Kristalle (Schmp. 119—120°) erhalten werden. **1 b** fällt aus der Reaktionslösung als rasch erstarrendes Öl aus, das durch Dekantieren abgetrennt wurde. Bei **1 c**, **1 d** und **1 e** wurden die Reaktionslösungen erschöpfend mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. **1 c** wurde durch Waschen des CHCl<sub>3</sub>-Extraktes mit wäßr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen im Vak. zur Trockene erhalten. **1 d** wurde durch SC (Kieselgel 60, 0,063—0,200 mm, Fa. Merck) isoliert; Fließmittel: Benzol/EtOH (95 + 5).

**4,5-Dianisoylpyridazin (1 b):** aus MeOH gelbe Kristalle, Schmp. 158 bis 159°, Ausb. 56%.  $R_{st} = 1,90$ .

$C_{20}H_{16}N_2O_4$  (348,4). Ber. C 68,96, H 4,63, N 8,04.  
Gef. C 68,90, H 4,68, N 7,98.

MS:  $m/e = 348 (M^+)$ .

IR (KBr): 1650, 1667  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,35$  (s, 2 H): H-3, H-6; 7,61 und 6,85 ( $AB$ -System, 8 H): Phenyl-H ( $J_{AB} = 9$  Hz); 3,83 ppm (s, 6 H):  $\text{CH}_3$ .

**4,5-Diveratroylpyridazin (1 c):** aus MeOH gelbe Kristalle, Schmp. 209—210°, Ausb. 73%.  $R_{st} = 1,81$ .

$C_{22}H_{20}N_2O_6$  (408,4). Ber. C 64,70, H 4,94, N 6,86.  
Gef. C 64,58, H 4,92, N 6,76.

MS:  $m/e = 408 (M^+)$ .

IR (KBr): 1655, 1660 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,38$  (s, 2 H): H-3, H-6; 7,00 (m, 6 H): Phenyl-H; 3,92 ppm (s, 12 H):  $\text{CH}_3$ .

**4,5-Diisobutyrylpyridazin (1 d):** gelbliches Öl; Ausb. 9,1%.  $R_{st} = 4,30$ .  
 $C_{12}H_{16}N_2O_2$  (220,3).

MS:  $m/e = 220 (M^+)$ .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,32$  (s, 2 H): H-3, H-6; 3,17 (sept., 2 H): —CH— ( $J = 7,5$  Hz); 1,22 ppm (d, 12 H):  $\text{CH}_3$  ( $J = 7,5$  Hz).

### 6,7-Dihydro-7-hydroxy-7-isopropyl-6,6-dimethyl-(5H)-cyclopenta[d]pyridazin-5-on (2)

Bei der SC-Iisolierung von **1 d** (siehe oben) wurde nach Elution von **1 d** mit Benzol/EtOH (96%) (7 + 3) weiterchromatographiert. Als nachfolgende Hauptfraktion fiel **2** an. Aus EtOH/Wasser gelbliche Kristalle; Schmp. 163—165°, Ausb. 1,50 g (34%).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$  (220,3). Ber. C 65,43, H 7,32, N 12,72.  
Gef. C 65,35, H 7,20, N 12,54.

MS:  $m/e = 220 (M^+)$ .

IR (KBr): 3250 ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 1732 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (Pyridazin).

### $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -oxo-4-pyridazin-propionsäureäthylester (5 a)

4,57 g (30 mMol) Pyridazin-4-carbonsäureäthylester und 4,09 g (40 mMol) Propionsäureäthylester werden in einer Suspension von 50 mMol NaOEt in 30 ml Benzol 20 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die wäßr. Phase zweimal mit Benzol und einmal mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Dann wird mit 2N-HCl auf pH = 7—8 gestellt, der Niederschlag abgetrennt und anschließend viermal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge werden nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  im Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand im Kugelrohr (140—145° Badtemp./ $10^{-2}$  Torr) destilliert; gelbliches Öl, Ausb. 2,70 g (43%).  $C_{10}H_{12}N_2O_3$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,63$  (m, 2 H): H-3, H-6; 8,00 (m, 1 H): H-5; 4,47 (q, 1 H): CO—CH—CO ( $J = 7$  Hz); 4,20 (q, 2 H): O—CH<sub>2</sub> ( $J = 7$  Hz); 1,53 (d, 3 H): CH—CH<sub>3</sub> ( $J = 7$  Hz), 1,18 ppm (t, 3 H): CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub> ( $J = 7$  Hz).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1745  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ , Ester), 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ , Keton).

**4-Pyridazinyl-äthylketon (5 b)**

2,08 g (10 mMol) **5 a** werden mit 15 ml 6*N*-HCl 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach Alkalisieren mit wäßr. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung wird erschöpfend mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die CHCl<sub>3</sub>-Auszüge werden nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand im Kugelrohr (90° Badtemp./10<sup>-2</sup> Torr) destilliert. Aus Äther/Petroläther (50–75°) gelbliche Kristalle; Schmp. < 25°, Ausb. 1,00 g (74%). C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,30 (m, 2 H): H-3, H-6; 7,72 (m, 1 H): H-5; 3,18 (q, 2 H): CH<sub>2</sub>; 1,25 ppm (t, 3 H): CH<sub>3</sub>.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1705 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C=O</sub>).

*GC- und GC—MS-Analyse des CHCl<sub>3</sub>-Extraktes der Reaktionslösung aus der Umsetzung von Pyridazin mit Propionylradikalen:*

Die GC/MS-Analyse wurde auf einem Varian MAT 111 (*EID*-Detektor, Metallsäule 5 ft. × 1/8", Phase 3% OV 225 auf Chromosorb W/AWDMCS 100/120, Trägergas He, 25 ml/min, 175–250°, 8°/min) durchgeführt. Die semi-quantitative Auswertung erfolgte unter gleichen Bedingungen auf einem Varian 1200 (FID-Detektor, N<sub>2</sub>, 25 ml/min).

4-Äthylpyridazin: etwa 5%.

MS: entsprechend Lit.<sup>8</sup>.

4-Propionylpyridazin (**5 b**): etwa 5%.

MS: *m/e* = 136 (*M*<sup>+</sup>), 107 (*M*<sup>+</sup>—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 57 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>).

Methyl-propionyl-pyridazin: etwa 8%.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (150,2).

MS: *m/e* = 150 (*M*<sup>+</sup>), 121 (*M*<sup>+</sup>—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 57 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>).

7-Äthyl-6-methyl-(5*H*)-cyclopenta[*d*]pyridazin-5-on (**4**): etwa 40%.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (174,2).

MS: *m/e* = 174 (*M*<sup>+</sup>).

4,5-Dipropionylpyridazin (**1 e**): etwa 4%.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192,2).

MS: *m/e* = 192 (*M*<sup>+</sup>), 163 (*M*<sup>+</sup>—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 57 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>).

7-Äthyl-6,7-dihydro-7-hydroxy-6-methyl-(5*H*)-cyclopenta[*d*]pyridazin-5-on (**3**): etwa 5%.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192,2).

MS: *m/e* = 192 (*M*<sup>+</sup>), 177 (*M*<sup>+</sup>—CH<sub>3</sub>), 174 (*M*<sup>+</sup>—H<sub>2</sub>O), 163 (*M*<sup>+</sup>—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Nicht identifizierte Verbindungen: etwa 30%.

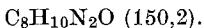
*GC- und GC—MS-Analyse des CHCl<sub>3</sub>-Extraktes der Reaktionslösung aus der Umsetzung von Pyridazin mit Isobutyrylradikalen (Analysenbedingungen: wie zuvor beschrieben):*

Isopropylpyridazin<sup>9</sup>: etwa 4%.

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (122,2).

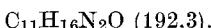
MS: *m/e* = 122 (*M*<sup>+</sup>), 107 (*M*<sup>+</sup>—CH<sub>3</sub>), 79 (*M*<sup>+</sup>—C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

4-Pyridazinyl-isopropylketon: etwa 2%.



MS:  $m/e = 150$  ( $M^+$ ), 122 ( $M^+ - \text{CO}$ ), 107 ( $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ), 71 ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}^+$ ), 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ).

Isopropyl-pyridazinyl-isopropylketon: etwa 2%.



MS:  $m/e = 192$  ( $M^+$ ), 149 ( $M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ), 71 ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}^+$ ), 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ).

4,5-Pyridazindiyyl-bis-isopropylketon (**1 d**): etwa 73%.

6,7-Dihydro-7-hydroxy-7-isopropyl-6,6-dimethyl-(5*H*)-cyclopenta[*d*]-pyridazin (**2**): etwa 8%.

Nicht identifizierte Verbindungen: etwa 10%.

#### *1,4-Diaryl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazine (**6 a—c**)*

1 mMol **1 a—c** und 670 mg (6 mMol) Semicarbazid-hydrochlorid werden in 20 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  24 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden mit  $\text{CH}_3\text{OH}$  gewaschen.

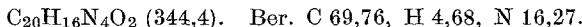
**6 a**: gelbe Kristalle, Schmp. 273—274°, Ausb. 87%.



Gef. C 75,75, H 4,40, N 19,77.

MS:  $m/e = 284$  ( $M^+$ ).

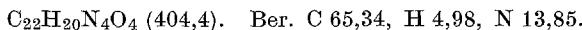
**6 b**: gelbe Kristalle, Schmp. 247—248°, Ausb. 83%.



Gef. C 69,67, H 4,73, N 16,29.

MS:  $m/e = 344$  ( $M^+$ ).

**6 c**: gelbe Kristalle; Schmp. 242—243°, Ausb. 91%.



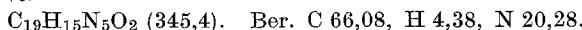
Gef. C 64,87, H 4,96, N 13,70.

MS:  $m/e = 404$  ( $M^+$ ).

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,98$  (s, 2 H): H-5, H-8; 7,60—7,07 (m, 6 H): Phenyl-H; 4,07 (s, 6 H):  $\text{OCH}_3$ ; 4,05 (s, 6 H):  $\text{OCH}_3$ .

#### *Monosemicarbazone des 4,5-Pyridazindiyyl-bis-phenylketons*

288 mg (1 mMol) **1 a** und 112 mg (1 mMol) Semicarbazid · HCl werden in 20 ml siedendem  $\text{CH}_3\text{OH}$  gelöst, dann nach Zugabe von 886 mg (10 mMol)  $\text{CH}_3\text{COONa}$  noch 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt, über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und das Semicarbazone durch Zugabe von Wasser gefällt. Aus Äthanol (96%) nahezu farblose Kristalle; Schmp. 200—202°, Ausb. 146 mg (42%).



Gef. C 65,74, H 4,49, N 20,30.

MS:  $m/e = 345$  ( $M^+$ ).

IR (KBr): 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CO}}$ ).

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,43$  (s, 1 H): H-3 bzw. H-6; 9,06 (s, 1 H): H-6 bzw. H-3; 6,90—7,60 ppm (m, 13 H): Phenyl-H, NH,  $\text{NH}_2$ .

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8,95$  (s, 2 H): H-3, H-6; 6,90—7,80 ppm (m, 13 H): Phenyl-H, NH,  $\text{NH}_2$ .

*Cyclisierung des 1 a-Monosemicarbazons zu 6 a*

200 mg **1 a**-Monosemicarbazone werden 1 Stde. in 1*N*-HCl zum Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser gelbe Kristalle; Schmp. 273—274°, Ausb. 148 mg (90%).

Die Substanz ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit **6 a** (siehe oben) identisch.

*1,4-Diisopropyl-pyridazino[4,5-d]pyridazin (6 d)*

220 mg (1 mMol) **1 d** und 470 mg (4,5 mMol)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2 \text{ HCl}$  werden in 40 ml 50proz.  $\text{CH}_3\text{OH}$  10 Stdn. zum Rückfluß erhitzt, mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf pH = 5 gebracht und weitere 10 Stdn. erhitzt. Nach 4maliger Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  werden die vereinigten  $\text{CHCl}_3$ -Extrakte mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vak. eingedampft. Aus Diisopropyläther gelbe Kristalle; Schmp. 86—87°, Ausb. 206 mg (95%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$  (216,3). Ber. C 66,64, H 7,46, N 25,91.

Gef. C 67,16, H 7,51, N 25,70.

MS:  $m/e = 216 (M^+)$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,90$  (s, 2 H): H-5, H-8; 3,96 (sept., 2 H): —CH— ( $J = 7$  Hz); 1,60 ppm (d, 12 H):  $\text{CH}_3$  ( $J = 7$  Hz).

**Literatur**

- <sup>1</sup> 7. Mitt.: *G. Heinisch* und *A. Mayrhofer*, Mh. Chem. **108**, 213 (1977).
- <sup>2</sup> a) *T. Caronna*, *G. Gardini* und *F. Minisci*, Chem. Comm. **1969**, 201; b) *T. Caronna*, *G. Fronza*, *F. Minisci* und *O. Porta*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II **1972**, 2035.
- <sup>3</sup> *G. Heinisch*, *A. Jentzsch* und *M. Pailer*, Mh. Chem. **105**, 648 (1974).
- <sup>4</sup> *G. Heinisch* und Mitarb. (unveröffentlicht)
- <sup>5</sup> *M. Hieda*, *K. Omura* und *Sh. Yurugi*, Yakugaku Zasshi **92**, 1327 (1972); Chem. Abstr. **78**, 43402 k; *A. Miyake*, *K. Itoh*, *N. Tada*, *Y. Oka* und *Sh. Yurugi*, Chem. Pharm. Bull. **23**, 1488 (1975); *M. Tomimoto* und *Sh. Yurugi*, Takeda Kenkyusho Ho **33**, 151 (1974); Chem. Abstr. **82**, 43325; *T. Matsuo* und *T. Miki*, Yakugaku Zasshi **92**, 703 (1972); Chem. Abstr. **77**, 88417 g (1972); *Y. Oka*, *K. Itoh*, *A. Miyake*, *N. Tada*, *K. Omura*, *M. Tomimoto* und *Sh. Yurugi*, Chem. Pharm. Bull. **23**, 2306, 2239 (1975); *Sh. Yurugi*, *T. Fushima*, *H. Sugihara* und *M. Hieda*, Yakugaku Zasshi **92**, 1333 (1972); Chem. Abstr. **78**, 43400 h; *K. Nishikawa*, *Y. Inada*, *H. Shimakawa*, *I. Kuramoto*, *M. Isono* und *S. Kikuchi*, Takeda Kenkyusho **32**, 539 (1973); Chem. Abstr. **81**, 58419.
- <sup>6</sup> Pyridazines (*R. Castle*, Hrsg.), S. 4. New York: Wiley. 1973.
- <sup>7</sup> *F. Minisci*, Synthesis **1973**, 1.
- <sup>8</sup> *G. Heinisch*, *E. Luszczak* und *M. Pailer*, Mh. Chem. **105**, 763 (1974).
- <sup>9</sup> *N. Elming*, Acta Chem. Scand. **6**, 572 (1952).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. G. Heinisch

Institut für Pharmazeutische Chemie

Universität Wien

Währinger Straße 10

A-1090 Wien

Österreich