

Über Ringöffnungen einiger Azolo- und Azinoazine*

(Heterocyclen, 93. Mitt.¹⁾)

Von

A. Pollak, S. Polanc, B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana,
Jugoslawien

(Eingegangen am 12. Januar 1972)

Heterocycles, Pt. 93. Ring Opening Reactions of Some Azolo- and Azinoazines

Ring opening reactions of tetrazolo[1,5-*a*]pyridines, imidazo[1,2-*b*]pyridazines, s-triazolo[4,3-*b*]pyridazines and pyrimido[1,2-*b*]pyridazines are reported. The reaction takes place at the six-membered ring of azoloazines and the formed monocyclic compounds may subsequently isomerize at the double bonds or new cycles may be formed.

Es wird über Ringöffnungen von Tetrazolo[1,5-*a*]pyridinen, Imidazo[1,2-*b*]pyridazinen, s-Triazolo[4,3-*b*]pyridazinen und Pyrimido[1,2-*b*]pyridazinen berichtet. Die Reaktion verläuft stets am Sechsering der Azoloazine und bei den entstandenen monocyclischen Verbindungen kann nachfolgend eine *cis-trans*-Isomerisierung stattfinden, oder es kommt zu einem neuen Ringschluß.

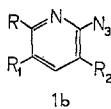
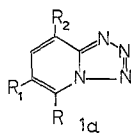
Über Ringöffnungsreaktionen von Azoloazinen unter Beteiligung des Sechseringes ist wenig bekannt. Bisherige Untersuchungen zeigten, daß quartärisierte s-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine unter Einwirkung von Basen in die entsprechende Pyridazine übergehen², und über die Möglichkeit von Ringöffnungen bei Tetrazolo[1,5-*a*]pyridinen haben wir in einer Kurzmitteilung berichtet³. Mit Basen oder nukleophilen Reagentien sind andererseits bei Azoloazinen viele Beispiele von Austauschreaktionen bekannt.

Auf Grund vorläufiger Befunde, daß sich Tetrazolo[1,5-*a*]pyridine, besonders diejenigen mit elektronenanziehenden Substituenten in Stellungen 6 oder 8, mit Basen zu substituierten Tetrazolen unter Ringöffnung des ankondensierten Sechseringes umwandeln, haben wir mehrere solche Derivate dargestellt und untersucht. Der einfachste synthetische Weg schien die nukleophile Substitution von 2-Chlorpyridinen mit Azid-

* Herrn Prof. Dr. E. Ziegler zum 60. Geburtstag gewidmet.

Ionen, jedoch blieb bei 2,6-Dichlor- und 2-Chlor-3,5-dinitropyridin die Umsetzung auch nach längerer Einwirkung aus. Auch 2,5-Dichlorpyridin erwies sich als unreaktiv gegen Hydrazinhydrat (48 Std.). 2-Azido-6-chlorpyridin und 6,8-Dinitro-tetrazolo[1,5-*a*]pyridin wurden deswegen durch Nitrosierung der entsprechenden Hydrazino-Verbindungen hergestellt.

Die untersuchten Tetrazolo[1,5-*a*]pyridine sind potentiell tautomere Verbindungen, da sie in der Tetrazolo- oder in der Azido-Form oder als Gemisch beider Isomeren vorliegen können. Aus den aufgenommenen IR- und NMR-Spektren geht hervor, daß die meisten untersuchten Verbindungen im festen Zustand oder in einer Chloroform-Lösung in der Tetrazolo-Form vorliegen (**1 a**). Auch andere bekannte Tetrazolo[1,5-*a*]pyridine zeigen wenig Tendenz zur Umwandlung in die Azido-Form³⁻⁶. Ausnahmen wurden bei 2-Azido-6-chlorpyridin und

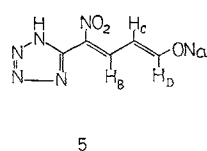
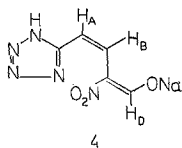
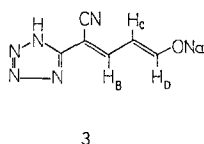
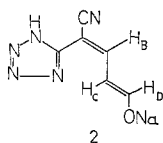


6-Nitro-tetrazolo[1,5-*a*]pyridin beobachtet. Die letztgenannte Verbindung ist im festen Zustand und in Dimethylsulfoxid in der Tetrazol-Form (**1 a**, $R = R_2 = H$, $R_1 = NO_2$), liegt in Chloroform-Lösung aber, wie die NMR-Spektren zeigten, ausschließlich in der Azido-Form (**1 b**, $R = R_2 = H$, $R_1 = NO_2$) vor, nicht, wie man früher auf Grund IR-spektroskopischer Untersuchungen vermutete, als Gemisch beider Formen⁷. Die Reduktion mit Schwefelwasserstoff, die erfolgreich an anderen Heterocyclen verwendet wurde⁸⁻¹⁰, blieb in diesem Falle aus. Andererseits aber entstand bei der photolytischen Zersetzung 2-Amino-5-nitropyridin in mäßiger Ausbeute.

2-Azido-6-chlorpyridin wurde neulich synthetisiert (Schmp. 120° ¹¹, $126-127^\circ$ ⁶) und ist im festen Zustand und in Chloroform bei 40° ausschließlich als Azido-Verbindung zu formulieren (in Chloroform bei 23° ist jedoch $K_T = 18,0^6$). Wir konnten dagegen beobachten, daß das durch übliche Nitrosierung der entsprechenden Hydrazino-Verbindung erhaltene Produkt, gereinigt durch Sublimation, bei $49-50^\circ$ schmilzt. Durch Auflösen in Äthanol und Abdampfen des Lösungsmittels verblieb die Verbindung mit Schmp. 120° . Wenn man dann diese Verbindung etwas über den Schmp. erhitzt und die Schmelze erstarren läßt, ergab die Sublimation im Vak. wieder die Verbindung mit Schmp. $49-50^\circ$. Aus den IR-Spektren der beiden festen Verbindungen geht hervor, daß die Verbindung mit Schmp. 120° überwiegend die Tetrazol-Form ist (5-Chlortetrazolo[1,5-*a*]pyridin mit etwas 2-Azido-6-chlorpyridin) und

daß die Verbindung mit Schmp. 49—50° fast ausschließlich die Azido-Form vorstellt. Obwohl Azid—Tetrazol-Gleichgewichte fast ausschließlich in Lösungen beobachtet wurden, sind auch einige Beispiele in der Schmelze bekannt^{4, 12}; kürzlich wurde aber überdies über feste metastabile Azidopyrimidine berichtet⁴.

Durch Einwirkung von Basen reagieren Tetrazolo[1,5-*a*]pyridine unter Öffnung des ankondensierten Sechseringes. Für die spektroskopischen Untersuchungen haben wir die Natriumsalze 2—5 bereitet und isoliert. NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, daß nach Ringöffnung eine *cis*—*trans*-Isomerisierung an einer oder an beiden exocyclischen Doppelbindungen stattfinden kann. So befindet sich 8-Cyantetrazolo[1,5-*a*]pyridin nach Ringöffnung bei Raumtemperatur in der *cis*—*trans*-Form (2), wird aber jedoch beim Erhitzen auf 60° (oder beim Abdampfen des Lösungsmittels bei der Isolierung des Natriumsalzes) teilweise zu der *trans*—*trans*-Verbindung (3) isomerisiert. Die isolierte Verbindung ist so ein Gemisch von beiden Formen (2, 3) im Verhältnis 1 : 4. Weiteres Erhitzen auf 80° ergab eine vollkommene Isomerisierung in die *trans*—*trans*-Form.

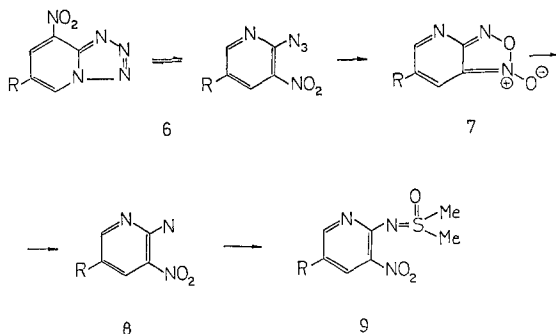


Keine Isomerisierung bei Raumtemperatur wurde im Falle von 6-Nitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridin beobachtet, und beim Tetrazol haben wir eine vollkommene *cis*—*cis*-Orientierung der beiden exocyclischen Doppelbindungen (4). Andererseits wird aber 8-Nitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridin nach Ringöffnung bei Raumtemperatur sofort an beiden Doppelbindungen isomerisiert; als einziges Isomeres wurde die *trans*—*trans*-Verbindung (5) identifiziert. Die Zuordnung der Struktur einzelner Isomere konnte auf Grund chemischer Verschiebungen und Kopplungskonstanten erbracht werden.

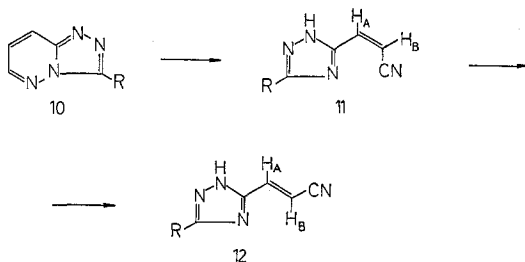
Tetrazolo[1,5-*a*]pyridine mit einer Nitrogruppe in Stellung 8 (6) können durch Öffnung des Fünferinges und nachfolgende Reaktion der orthoständigen Nitro- mit der Azidgruppe die entsprechenden

Pyrido[2,3-*c*]furazane (7, R = H oder NO₂) bilden^{7, 13}. Die Reaktion lief beim 6,8-Dinitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridin beim Erhitzen in Dimethylsulfoxid (6, R = NO₂) schon bei 90° in ungefähr 10 Min. vollständig ab, während die 8-Nitro-Verbindung (6, R = H) bei 130° in 40 Min. umgesetzt wurde. In konz. Schwefelsäure jedoch reagiert die letztgenannte Verbindung bei 100° erst im Verlauf von 11 Stdn. zu 7 (R = H).

Bei Anwendung von höheren Temperaturen konnten wir noch eine bisher nicht bekannte Umwandlung beobachten. Durch Ringöffnung des Pyridofuroxanringes kommt es offensichtlich zur Bildung eines intermediären Nitrens (8)¹⁴, welches sich dann an Dimethylsulfoxid unter Bildung des entsprechenden Sulfoximins (9) anlagert.



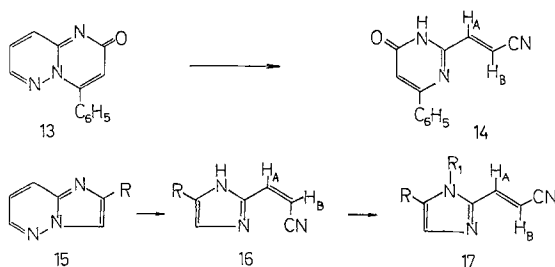
Die verwandten *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine (10) sind zwar unter den oben erwähnten Versuchsbedingungen stabil, unter dem Einfluß von Alkoholaten kommt es aber bei in Stellung 6 nichtsubstituierten Verbindungen zur Öffnung des Sechseringes. In ungefähr 15 Min. werden *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine mit einer Kaliumisopropylatlösung (im Falle der 3-Trifluormethyl-Verbindung auch mit Kaliummethylat) vollständig in die entsprechenden Triazole (11, 12) umgewandelt. Da



hier wieder eine Möglichkeit der *cis-trans*-Isomerisierung an der exocyclischen Doppelbindung besteht, haben wir die Produkte mit Hilfe der

NMR-Spektren untersucht. So konnten wir feststellen, daß sich überwiegend (**12**, $R = Me$) oder ausschließlich (**12**, $R = H$ oder Ph) die *trans*-Isomeren bilden. Eine nähere Untersuchung der Trifluormethyl-Verbindung (**10**, $R = CF_3$) ergab jedoch, daß hier bei Einwirkung von weniger als einem Äquivalent (80proz.) Kaliummethylat bei 50° in einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Methanol (3 : 2), zuerst das erwartete *cis*-Isomere (**11**, $R = CF_3$) (80proz. Umsetzung) entsteht. Bei einem kleinen Überschuß der Base (1,2 Äquiv.) und bei 60° findet in ungefähr 80 Min. eine 95proz. Umwandlung in das *trans*-Isomere (**12**, $R = CF_3$) statt. Erwartungsgemäß sind die Kopplungskonstanten der *cis*-Verbindungen kleiner (10,3—12 Hz) als diejenigen der *trans*-Isomeren (15—16,5 Hz). Es scheint erwähnenswert, daß 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin nicht durch Erhitzen von 3-Hydrazinopyridazin mit Trifluoressigsäure erhältlich ist; die dadurch entstandene 3-Trifluoracetylhydrazino-Verbindung cyclisiert sich auch beim längeren Erhitzen mit dieser Säure oder mit Polyphosphorsäure nicht. Die gewünschte Verbindung wurde hingegen aus 3-Hydrazino-6-chlorpyridazin und Trifluoressigsäure über die leicht entstehende *o*-kondensierte 6-Chlor-Verbindung durch Ersatz des Cl gegen H erhalten.

Daß die Reaktion nicht nur bei Azoloazinen stattfindet, konnten wir im Falle des 4-Phenylpyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-ons (**13**) zeigen, das in ähnlicher Weise in das Pyrimidin-Derivat (**14**) mit *trans*-Doppelbindung in der Seitenkette umgewandelt wurde.



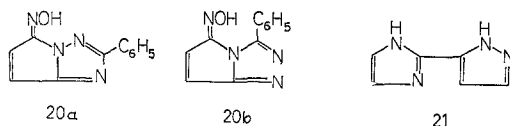
Bei Imidazo[1,2-*b*]pyridazinen verläuft die Ringöffnung vorzugsweise mit Kalium-*t*-butylat. Imidazo[1,2-*b*]pyridazin (**15**, $R = H$) lieferte ein Gemisch von *cis*- (**16**, $R = H$) und *trans*- (**17**, $R = R_1 = H$) Isomeren im Verhältnis von ungefähr 3 : 1, während beim 2-Phenylanalogen (**15**, $R = Ph$) nur das *trans*-Isomere (**17**, $R = Ph$, $R_1 = H$) gebildet wurde.

Aus Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-5-oxid (**18**) und Kaliumisopropylat wurde ausschließlich die *cis*-Verbindung (**19**) gebildet. Den gleichen Reaktionsverlauf konnten wir auch bei 3-Phenyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]-

pyridazin-5-oxid beobachten, obwohl hier als Endprodukt die o-kondensierte Verbindung **20** isoliert wurde. Die spektroskopischen Befunde erlauben nicht, zwischen den beiden Isomeren (**20 a** und **20 b**) zu unterscheiden.



Endlich sei erwähnt, daß Hydrazinhydrat auch den Sechsering des Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-5-oxids aufspaltet; die entstehende Seitenkette wird weiter zum Pyrazolring cyclisiert (**21**). Es sei erwähnt, daß eine Bildung von Pyrazolen durch Aufspaltung von Pyrimidinen¹⁵⁻¹⁸ oder kondensierten Pyrimidinen, wie Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinen¹⁹ oder Pteridinen²⁰, bekannt ist.



Aus den angeführten Beispielen geht hervor, daß es unter dem Einfluß einer Base stets zu einem Angriff im Sechsering kommt, und zwar an einer dem Ringstickstoff benachbarten Stellung, wo die Elektronendichte am kleinsten ist. Der Ringöffnung folgt darauf eine mehr oder weniger extensive Isomerisierung an Doppelbindungen in der Seitenkette oder es kommt wieder zum Ringschluß.

Für die Aufnahmen der Massenspektren danken wir Herrn Dr. J. Marsel, Institut J. Stefan, Ljubljana.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt. Die IR-Spektren wurden auf einem Infracord Modell 137 Spektrophotometer, die NMR-Spektren mit Hilfe eines Jeol JNM-C-60HL-Apparates aufgenommen (*TMS* als interner Standard; bei wäßr. Lösungen das Natriumsalz der Trimethylsilylpropansulfonsäure). Die Massenspektren wurden auf einem CEC 21-110C-Apparat aufgenommen.

Ausgangsmaterialien: Nach bereits in der Literatur beschriebenen Verfahren wurden folgende Verbindungen synthetisiert: Tetrazolo[1,5-*a*]pyridin⁷ (Schmp. 158—160°), 6-Nitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridin⁷ (Schmp. 140—142°; NMR-Spektrum, in *DMSO*, als Tetrazolo-Form $\tau = -0,48$ (dd, H-5), 1,54 (dd, H-7), 1,62 (dd, H-8); $J_{7,8} = 9,0$, $J_{5,7} = 2,0$ und $J_{5,8} = 0,9$ Hz; in CDCl_3 (als 2-Azido-5-nitropyridin): $\tau = 3,16$ (d, H-3), 1,62 (dd, H-4), 1,03 (d, H-6), $J_{3,4} = 9,0$ und $J_{4,6} = 2,2$ Hz).

8-Nitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridin⁷ (Schmp. 180—181,5°, Lit.⁷ gibt Schmp. 167—168° an; NMR-Spektrum in *DMSO* $\tau = 0,34$ (dd, H-5), 2,38 (dd, H-6), 1,29 (dd, H-7); $J_{5,6} = 6,6$, $J_{6,7} = 6,6$ und $J_{5,7} = 0,9$ Hz).

Pyrido[2,3-*c*]furoxan⁷ (Schmp. 52—53°; NMR-Spektrum ist sehr ähnlich dem beschriebenen²¹ [in *DMSO* $\tau = 1,92$ (H-7, dd), 2,68 (dd, H-6), 1,18 (dd, H-5); $J_{6,7} = 9,3$, $J_{5,6} = 6,0$ und $J_{5,7} = 1,2$ Hz].

2-Chlor-6-hydrazinopyridin¹¹ (Schmp. 115°, Lit.¹¹ gibt Schmp. 118° an) und 3-Phenyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin-5-oxid (NMR-Spektrum, in *DMSO*, $\tau = 1,81$ (d, H-6), 2,62 (dd, H-7), 2,02 (d, H-8), 2,47 (m, *Ph*); $J_{6,7} = 5,6$ und $J_{7,8} = 9,2$ Hz).

1. 3-Chlor-2-hydrazinopyridin

Ein Gemisch aus 1,47 g 2,3-Dichlorpyridin, 10 ml absol. Äthanol und 2 ml 100proz. Hydrazinhydrat wurde 9 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 168—169°, Ausb. 1,07 g.

$C_5H_6ClN_3$. Ber. C 41,87, H 4,21, N 29,27.

Gef. C 41,53, H 4,40, N 29,75.

2. 8-Cyantetrazolo[1,5-*a*]pyridin (**1a**, R = R₁ = H, R₂ = CN)

Eine Lösung von 13,8 g 2-Chlor-3-cyanpyridin²³ in 160 ml 66proz. Äthanol wurde mit einer Lösung von 13,0 g NaN_3 in 70 ml 50proz. Äthanol versetzt, es wurden 50 ml 10proz. HCl zugefügt und das Gemisch 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 183°, Ausb. 8,6 g. Massenspektrum: $M^+ = 145$. NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 0,50$ (dd, H-5), 2,42 (deg. dd, H-6), 1,50 (dd, H-7); $J_{5,6} = 6,9$, $J_{6,7} = 6,9$ und $J_{5,7} = 0,9$ Hz.

$C_6H_3N_5$. Ber. C 49,65, H 2,08, N 48,26.

Gef. C 49,51, H 2,20, N 48,34.

3. 2-Azido-6-chlorpyridin (**1b**, R = Cl, R₁ = R₂ = H)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 0,143 g 2-Hydrazino-6-chlorpyridin in 3 ml 25proz. Essigsäure wurde eine kalte Lösung von 0,07 g $NaNO_2$ in 2 ml Wasser zugetropft. Das ausgeschiedene Produkt wurde bei 50°/3 mm sublimiert. Schmp. 49—50°, Ausb. 0,1 g. Aus Äthanol: Schmp. 120° [Lit.⁶ gibt Schmp. 126—127° (Zers.), Lit.¹¹ Schmp. 120° an].

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$): $\tau = 3,06$ (dd, H-3), 2,55 (deg. dd, H-4), 3,40 (dd, H-5); $J_{3,4} = J_{4,5} = 6,4$, $J_{3,5} = 0,9$ Hz. IR-Spektren: a) Verb. mit Schmp. 49—50° (in KBr): 2198, 2119, 1585, 1558, 1420, 1307, 1256, 1166, 1136, 1074, 989, 897, 790 und 715 cm^{-1} ; b) Verb. mit Schmp. 120° (in KBr): 2123, 1616, 1580, 1534, 1488, 1420, 1325, 1304, 1241, 1229, 1164, 1121, 1098, 1009, 989, 899, 838, 805, 748 cm^{-1} .

$C_5H_3ClN_4$. Ber. C 38,98, H 1,96, N 36,25.

Gef. C 38,52, H 2,02, N 36,68.

4. 8-Chlortetrazolo[1,5-*a*]pyridin (**1a**, R = R₁ = H, R₂ = Cl)

Analog der Verbindung unter 3. dargestellt. Aus wäßr. Äthanol Schmp. 193—194°, Ausb. 96% d. Th.

IR-Spektrum (in KBr): keine Azid-Absorption. NMR (in CDCl_3): $\tau = 1,35$ (dd, H-5), 2,87 (deg. dd, H-6), 2,42 (dd, H-7); (in Trifluoressigsäure): $\tau = 1,06$ (dd, H-5), 2,49 (deg. dd, H-6), 1,95 (dd, H-7); $J_{5,6} = 6,9$, $J_{6,7} = 7,2$, $J_{5,7} = 0,8$ Hz.

$\text{C}_5\text{H}_3\text{ClN}_4$. Ber. C 38,98, H 1,96, N 36,25.
Gef. C 39,12, H 2,26, N 35,97.

5. *Tetrazolo[1,5-a]pyridin-8-carbonsäure (1a, R = R₁ = H, R₂ = COOH)*

0,145 g der Verbindung **1a** (R = R₁ = H, R₂ = CN) und 10 ml 50proz. Schwefelsäure wurden 2 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit konz. NH_3 bis zum pH 7—8 abgestumpft; nach Abkühlen schieden sich gelbe Nadeln aus, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 238—240° (Zers.), Ausb. 0,1 g. Massenspektrum: $M^+ = 164$. NMR-Spektrum (in Trifluoressigsäure): $\tau = 0,61$ (dd, H-5), 2,05 (deg. dd, H-6), 0,94 (dd, H-7); $J_{5,6} = 7,0$, $J_{6,7} = 7,5$, $J_{5,7} = 0,8$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. C 43,91, H 2,46, N 34,14.
Gef. C 43,72, H 2,72, N 33,92.

6. *8-Äthoxycarbonyltetrazolo[1,5-a]pyridin (1a, R = R₁ = H, R₂ = COOEt)*

Ein Gemisch von 0,12 g Säure **1a** (R = R₁ = H, R₂ = COOH), 10 ml absol. Äthanol und 1 ml konz. H_2SO_4 wurde 5,5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt und mit Na_2CO_3 bis zum pH 7—8 abgestumpft. Nach Extraktion mit CHCl_3 und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Sublimation bei 110°/3 mm gereinigt. Schmp. 125—127°, Ausb. 0,1 g. Massenspektrum: $M^+ = 192$.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. C 49,99, H 4,20, N 29,16.
Gef. C 50,07, H 4,19, N 29,08.

7. *6,8-Dinitrotetrazolo[1,5-a]pyridin (1a, R = H, R₁ = R₂ = NO₂)*

1,0 g 2-Hydrazino-3,5-dinitropyridin²⁴ wurde in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung mit 10 ml Wasser verdünnt. Nach Zugabe einer Lösung von 0,35 g NaNO_2 in 3 ml Wasser wurde filtriert, die Kristalle in heißem Benzol gelöst, die Lösung filtriert und nach Zugabe von Petroläther (*PÄ*) das Produkt ausgefällt. Schmp. 127° (Zers.), Ausb. 0,74 g. IR-Spektrum (in KBr): keine Azid-Absorption. Massenspektrum: $M^+ = 210$. NMR-Spektrum (in DMSO): $\tau = \text{—}$, 1,2 (d, H-5), 0,65 (d, H-7); $J_{5,7} = 2,2$ Hz.

$\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Ber. C 28,59, H 0,96, N 40,01.
Gef. C 28,93, H 1,28, N 39,87.

8. *Ringaufspaltung von Tetrazolo[1,5-a]pyridinen*

0,002 Mol eines Tetrazolo[1,5-a]pyridins wurden mit 20 ml 0,1N-NaOH versetzt und nötigenfalls auf 60° bis zur vollkommenen Auflösung der Substanz erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung im Vak. wurde der Rückstand im Vak. über KOH getrocknet. Die so hergestellten Natriumsalze zeigten keine CO-Valenzschwingungen im IR-Spektrum. Die Konfiguration folgender Verbindungen wurde NMR-spektroskopisch bestimmt (in D_2O):

Verbindung **2**: $\tau = 1,66$ (d, H_B), 3,55 (dd, H_C), 2,65 (d, H_D); $J_{\text{B,C}} = 9,7$, $J_{\text{C,D}} = 13$ Hz. Verbindung **3**: $\tau = 1,60$ (d, H_B), 4,30 (dd, H_C), 2,10 (d, H_D);

$J_{B,C} = 10,0$, $J_{C,D} = 13,0$ Hz. Verbindung **4**: $\tau = 3,30$ (d, H_A), 3,62 (dd, H_B), 0,25 (d, H_D); $J_{A,B} = 10,5$, $J_{B,D} = 0,6$ Hz. Verbindung **5**: $\tau = 0,15$ (d, H_B), 4,35 (dd, H_C), 1,77 (d, H_D), $J_{B,C} = 8,5$, $J_{C,D} = 15,0$ Hz.

9. *Umwandlung von 6-Nitrotetrazolo[1,5-a]pyridin in 2-Amino-5-nitropyridin*

Eine Lösung von 0,107 g **1 a** ($R = R_2 = H$, $R_1 = NO_2$) in 8 ml Äthanol wurde während 70 Stdn. in einem Rayonett-Photoreaktor mit 3500 Å bestrahlt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Zugabe von etwas Essigester fiel über Nacht im Eisschrank 2-Amino-5-nitropyridin aus (23 mg). Schmp. 185—187° (Lit.²⁵ gibt Schmp. 188° an). Massenspektrum: $M^+ = 139$.

10. *3-Nitro-2-dimethylsulfoximinopyridin (9, R = H)*

Eine Lösung von 0,7 g **1 a** ($R = R_1 = H$, $R_2 = NO_2$) in 3,5 ml *DMSO* wurde auf dem Ölbad bei 130—140° 4 Stdn. erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von 20 ml Wasser wurde mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Zugabe von eiskaltem $CHCl_3$ und *P*Ä fielen Kristalle aus, die nach Absaugen aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausb. 40 mg (4% d. Th.), Schmp. 112—115°. Massenspektrum: $M^+ = 215$. NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 1,42$ (dd, H-4), 3,05 (dd, H-5), 1,69 (dd, H-6); $J_{4,5} = 7,5$, $J_{5,6} = 4,5$, $J_{4,6} = 2,2$ Hz.

$C_7H_9N_3SO_3$. Ber. C 39,10, H 4,18, N 19,52.
Gef. C 39,48, H 4,22, N 19,64.

11. *3,5-Dinitro-2-dimethylsulfoximinopyridin (9, R = NO₂)*

wurde ähnlich hergestellt und in situ in einer NMR-Probe identifiziert. NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 0,75$ (d, H-4), 1,10 (d, H-6); $J_{4,6} = 3,0$ Hz.

12. *3-Trifluoracetylhydrazinopyridazin*

5,5 g 3-Hydrazinopyridazin und 20 ml Trifluoressigsäure wurden 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Reaktionsgemisch auf 200 g Eis gegossen und das Produkt aus *DMF* unter Zusatz von Toluol umkristallisiert. Schmp. 238 bis 239°, Ausb. 87% d. Th. NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 2,90$ (dd, H-4), 2,60 (dd, H-5), 1,52 (dd, H-6); $J_{4,5} = 9,5$, $J_{5,6} = 4,0$ und $J_{4,6} = 1,4$ Hz.

$C_6H_5F_3N_4O$. Ber. C 34,97, H 2,45, N 27,20.
Gef. C 34,83, H 2,64, N 27,19.

13. *6-Chlor-3-trifluormethyl-s-triazolo[4,3-b]pyridazin (10, R = CF₃, R₁ = Cl)**

Ein Gemisch aus 14,5 g 6-Chlor-3-hydrazinopyridazin und 25 ml Trifluoressigsäure wurde 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Einmischen in 100 g Eis wurde das abgesaugte Produkt aus n-Hexan und Essigester (5 : 1) umkristallisiert. Schmp. 76—77°, Ausb. 18,0 g (81% d. Th.). NMR-Spektrum (in $CDCl_3$): $\tau = 2,72$ (d, H-7), 1,85 (d, H-8); $J_{7,8} = 9,3$ Hz.

$C_6H_2ClF_3N_4$. Ber. C 32,37, H 1,00, N 25,17.
Gef. C 32,54, H 1,37, N 25,05.

* Im Formelbild **10** fehlt in Stellung 6 das R_1 .

14. 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (**10**, R = CF₃)

A. Eine Lösung von 4,45 g **10** (R = CF₃, R₁ = Cl) in 50 ml Methanol wurde mit 5 ml konz. NH₃ und 0,5 g 5proz. Pd auf Kohlenstoff versetzt, in Wasserstoffatmosphäre gerührt bis zum Verbrauch der ber. Menge H₂. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. eingengt, 10 ml Wasser zugefügt und 3mal mit je 30 ml CHCl₃ extrahiert; aus *n*-Hexan und Äthylacetat (3 : 2) umkristallisiert. Schmp. 109—110°, Ausb. 2,4 g (64% d. Th.). NMR-Spektrum (in CDCl₃): $\tau = 1,52$ (dd, H-6), 2,77 (dd, H-7), 1,83 (dd, H-8); $J_{6,7} = 3,9$, $J_{7,8} = 9,0$, $J_{6,8} = 1,2$ Hz.

C₆H₃F₃N₄. Ber. C 38,32, H 1,61, N 29,77.

Gef. C 38,47, H 1,84, N 29,57.

B. 4,1 g 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin wurden auf 200 bis 220° erhitzt; nach ungefähr 10 Min. ist die lebhafteste Reaktion beendet. Nach Abkühlen wurden 40 ml CHCl₃ zugefügt, filtriert und eingedampft. Das Produkt (79% Ausb.) ist mit der Verbindung unter A völlig identisch.

15. Ringaufspaltung von *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin

In eine Lösung von 0,3 g (0,0075 Mol) Kalium in 15 ml Isopropylalkohol (mit Molekularsieb Union Carbide Typ 3 A, Stäbchen, völlig entwässert) wurden 0,6 g (0,005 Mol) *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin eingetragen und das Reaktionsgemisch in Stickstoffatmosphäre 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen und Ansäuern mit HCl auf pH 6 wurde filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert; farblose Kristalle von **12** (R = H), Schmp. 213—214°. Ausb. 0,5 g (80% d. Th.). IR-Spektrum (KBr): 2227 (CN) und 3247 cm⁻¹ (NH). NMR-Spektrum (in DMSO): $\tau = 1,48$ (d, H-5), 2,48 (dd, H_A), 3,56 (d, H_B); $J_{A,B} = 16,0$, $J_{5,A} = 0,7$ Hz.

C₅H₄N₄. Ber. C 50,00, H 3,36, N 46,64.

Gef. C 49,95, H 3,58, N 46,62.

Nach dem gleichen Verfahren konnten folgende Verbindungen in 60—70proz. Ausbeute bereitet werden:

a) Verbindung **12**, R = *Ph*, Schmp. 211—212° (Nadeln aus Äthanol). IR-Spektrum (KBr): 2217 cm⁻¹ (CN). NMR-Spektrum (in DMSO): $\tau = 2,0$ (m) und 2,45 (m, *Ph*), 2,88 (d, H_A), 3,42 (d, H_B); $J_{AB} = 16,0$ Hz.

C₁₁H₈N₄. Ber. C 67,34, H 4,11, N 28,55.

Gef. C 67,37, H 4,19, N 28,78.

b) Aus 1-Methylimidazo[1,2-*b*]pyridaziniumjodid die Verbindung **17** (R = H, R₁ = *Me*). Schmp. 124—125° (aus Äthanol). IR-Spektrum (KBr): 2206 cm⁻¹ (CN). NMR-Spektrum (CDCl₃): $\tau = 2,82$ (dd, H-4), 2,93 (d, H-5), 2,75 (dd, H_A), 3,70 (d, H_B), 6,23 (s, N-CH₃); $J_{4,5} = 0,9$, $J_{4,A} = 0,4$, $J_{A,B} = 16,5$ Hz.

C₇H₇N₃. Ber. C 63,14, H 5,30, N 31,56.

Gef. C 62,94, H 5,39, N 31,47.

c) Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-5-oxid (**18**) lieferte Verbindung **19**. Schmp. 145—147° (aus 50proz. Methanol). IR-Spektrum (KBr): 3344 (OH, NH) und 2717 cm⁻¹ (breit, assoz. H). Massenspektrum: $M^+ = 195$. NMR-Spektrum

(in *DMSO*): $\tau = 3,02$ (s, H-4, H-5), 3,50 (d, H_A), 3,72 (d, H_B), 5,22 (Septett, CH Me₂), 8,76 (d, CHMe₂); $J_{A,B} = 12,0$, $J_{CHMe} = 6,5$ Hz.

C₉H₁₃N₃O₂. Ber. C 55,37, H 6,71, N 21,52.

Gef. C 55,39, H 6,75, N 21,41.

d) Aus 3-Phenyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin-5-oxid wurde die Verbindung **20** in 28% Ausb. erhalten. Schmp. 222—223° (aus 50proz. Äthanol). Massenspektrum: $M^+ = 212$. NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 3,0$ (s, H-4, H-5), 2,10 (m) und 2,65 (m, *Ph*).

C₁₁H₈N₄O. Ber. C 62,26, H 3,80, N 26,40.

Gef. C 62,40, H 4,08, N 26,17.

e) Für die Umsetzung von 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (**10**, R = CF₃, R₁ = H) wurde eine Lösung von 0,3 g Kalium und 15 ml absol. Methanol verwendet. Das Produkt, ein dickflüssiges Öl, ist ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomerem (**11** und **12**, R = CF₃) im Verhältnis 2 : 1. NMR-Spektrum (in *DMSO*): **11** (R = CF₃): $\tau = 2,92$ (d, H_A), 4,54 (d, H_B); $J_{A,B} = 10,3$ Hz. **12** (R = CF₃): $\tau = 2,65$ (d, H_A), 3,92 (d, H_B); $J_{A,B} = 16,0$ Hz.

Die reine *cis*-Verbindung (**11**, R = CF₃) wurde erhalten, wenn 1,88 g **10** (R = CF₃, R₁ = H) in einer Lösung von Kaliumisopropylat (wie oben) 1 Stunde zum Sieden erhitzt wurde. Nach Neutralisation mit konz. HCl wurden die Salze abfiltriert; das zurückbleibende Öl kristallisierte nach längerem Stehen; Schmp. des reinen *cis*-Isomeren (aus Essigester): 106—107°. IR-Spektrum (KBr): 2227 cm⁻¹ (CN). NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 2,74$ (d, H_A), 3,78 (d, H_B); $J_{A,B} = 12,0$ Hz.

C₆H₃F₃N₄. Ber. C 38,32, H 1,61, N 29,77.

Gef. C 38,53, H 1,89, N 29,90.

16. Ringaufspaltung von 4-Phenylpyrimido[1,2-*b*]pyridazin-2-on

1,1 g **13** wurden mit einer Lösung von 0,4 g K in 20 ml Isopropylalkohol 30 Min. zum Sieden erhitzt; der Niederschlag wurde mit Isopropylalkohol zur neutralen Reaktion gewaschen, in 15 ml Wasser gelöst, mit konz. HCl angesäuert (pH 1) und abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet. Schmp. von **14** (aus Äthanol) 254—256° (Zers.). Ausb. 0,8 g (73% d. Th.). IR-Spektrum (KBr): 2217 (CN) und 1667 cm⁻¹ (CO). NMR-Spektrum (in Pyridin-d₅): $\tau = 2,87$ (s, H-5), 1,95 (m) und 2,70 (m, *Ph*), 2,65 (d, H_A), 3,10 (d, H_B); $J_{A,B} = 15,0$ Hz.

C₁₃H₉N₃O. Ber. C 69,95, H 4,06, N 18,82.

Gef. C 70,12, H 4,23, N 18,67.

17. Ringöffnung von Imidazo[1,2-*b*]pyridazin

Zu einer Lösung von Kalium-*t*-butylat (aus 0,4 g K und 10 ml *t*-Butylalkohol, mit Molekularsieb getrocknet) in *t*-Butylalkohol und 5 ml *DMSO* (ebenfalls mit Molekularsieb getrocknet) wurden 0,6 g (0,005 Mol) Imidazo[1,2-*b*]pyridazin (**15**, R = H) zugefügt und das Reaktionsgemisch 1 Stde. unter N₂ zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation mit konz. HCl wurde filtriert und das Filtrat im Vak. eingeeengt. Nach Zusatz von 10 ml Wasser wurde zur Trockne eingedampft und das Verfahren mehrmals wiederholt. Endlich wurden 5 ml Wasser zugefügt und nach Stehen auf Eis die ausge-

schiedenen Kristalle abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,3 g (51% d. Th.). Das Produkt ist ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Verbindungen **16** und **17** ($R = R_1 = H$) im Verhältnis 3 : 1 (Schmp. 130–160°). IR-Spektrum (KBr): 2217 cm^{-1} (CN). NMR-Spektrum (in *DMSO*): *cis*-Verbindung (**16**, $R = H$): $\tau = 2,69$ (s, H-4, H-5), 2,85 (dd, H_A), 4,28 (d, H_B); $J_{A,B} = 12,0$ Hz; $J_{4,A} = \text{etwa } 0,5$ Hz; *trans*-Verbindung (**17**, $R = R_1 = H$): $\tau = 2,69$ (s, H-4, H-5), 2,53 (dd, H_A), 3,71 (d, H_B); $J_{A,B} = 16,5$, $J_{4,A} = \text{etwa } 0,5$ Hz.

$C_6H_5N_3$. Ber. C 60,50, H 4,23, N 35,27.

Gef. C 60,78, H 4,53, N 35,17.

Ähnlich wurden folgende Verbindungen dargestellt:

a) Die Verbindung **17** ($R = Ph$, $R_1 = H$) wurde aus 2-Phenylimidazo-[1,2-*b*]pyridazin (**15**, $R = Ph$) erhalten. Schmp. 91–92° (aus Äthanol). IR-Spektrum (KBr): 2217 cm^{-1} (CN). NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 2,30$ (m) und 2,75 (m, *Ph*), 2,82 (s, H-4), 2,43 (d, H_A), 3,78 (H_B); $J_{A,B} = 15,9$ Hz.

$C_{12}H_9N_3$. Ber. C 73,83, H 4,65, N 21,52.

Gef. C 73,67, H 4,07, N 21,17.

b) Aus 3-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (**10**, $R = Me$, $R_1 = H$) wurden die Isomeren **11** ($R = Me$) und **12** ($R = Me$) im Verhältnis 1 : 6 erhalten. Schmp. 145–155° (aus Äthanol). IR-Spektrum (KBr): 2217 cm^{-1} (CN). NMR-Spektrum (in *DMSO*): *cis*-Verbindung (**11**, $R = Me$): $\tau = 2,90$ (d, H_A), 4,18 (d, H_B), 7,61 (s, *Me*); $J_{A,B} = 10,3$ Hz; *trans*-Verbindung (**12**, $R = Me$): $\tau = 2,60$ (d, H_A), 3,70 (d, H_B), 7,63 (s, *Me*); $J_{A,B} = 16,0$ Hz.

18. 2-(*Pyrazolyl-5'*)-imidazol (**21**)

Eine Suspension von 1,35 g Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-5-oxid in 5 ml 100proz. Hydrazinhydrat wurde auf dem Wasserbade auf 90° erwärmt, wobei eine lebhafte Gasentwicklung begann. Nach ungefähr 10 Min. wurde abgekühlt, filtriert und das Filtrat im Vak. zur Trockne eingedampft. Die braune ölige Masse wurde in 3 ml Äthanol gelöst und 48 Stdn. im Kühlschrank stehengelassen. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 270–271°, Ausb. 0,2 g. IR-Spektrum (KBr): 3247 (NH) cm^{-1} . Massenspektrum: $M^+ = 134$. NMR-Spektrum (in *DMSO*): $\tau = 3,00$ (s, H-4, H-5), 2,32 (d, H-3), 3,40 (d, H-4); $J_{3',4'} = 2,0$ Hz.

$C_6H_6N_4$. Ber. C 53,72, H 4,51, N 41,77.

Gef. C 53,47, H 4,83, N 41,51.

Literatur

- ¹ Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 49. Mitt.
- ² V. Pirc, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem. **102**, 837 (1971).
- ³ B. Stanovnik und M. Tišler, Chimia **25**, 272 (1971).
- ⁴ C. Wentrup, Tetrahedron **26**, 4969 (1970).
- ⁵ J. H. Boyer und H. W. Hyde, J. Org. Chem. **25**, 458 (1960).
- ⁶ T. Sasaki, K. Kanematsu und M. Murata, Tetrahedron **27**, 5121 (1971).
- ⁷ J. H. Boyer, D. I. McCane, W. J. McCarville und A. T. Tweedie, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5298 (1953).

- ⁸ B. Stanovnik und M. Tišler, *Tetrahedron* **25**, 3313 (1969).
- ⁹ A. Kovačič, B. Stanovnik und M. Tišler, *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 351 (1968).
- ¹⁰ B. Stanovnik, M. Tišler und P. Škufca, *J. Org. Chem.* **33**, 2910 (1968).
- ¹¹ H. Reimlinger, *Chem. Ber.* **103**, 1900 (1970).
- ¹² J. N. Sheinker, I. J. Postovskii, N. P. Bedniagina, L. B. Seniavina und L. F. Lipatova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **141**, 1388 (1961).
- ¹³ A. J. Boulton und P. B. Ghosh, in: *Adv. in Heterocycl. Chem.*, Vol. 1, S. 1. (A. R. Katritzky, ed.). New York: Academic Press. 1969.
- ¹⁴ W. Lwowski, *Nitrenes*, New York: Interscience 1970.
- ¹⁵ R. Fosse, A. Hieulle und L. W. Bass, *C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci.* **178**, 811 (1924).
- ¹⁶ P. A. Levene und L. W. Bass, *J. Biol. Chem.* **71**, 167 (1927).
- ¹⁷ F. Baron und D. M. Brown, *J. Chem. Soc. [London]* **1955**, 2855.
- ¹⁸ D. H. Hayes und F. Hayes-Baron, *J. Chem. Soc. [London]* **C 1967**, 1528.
- ¹⁹ H. Bredereck, F. Effenberger und W. Resemann, *Angew. Chem.* **74**, 253 (1962).
- ²⁰ E. C. Taylor, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 1651 (1952).
- ²¹ A. J. Boulton, P. J. Halls und A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. [London]* **B 1970**, 636.
- ²² A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 513 (1968).
- ²³ E. C. Taylor und A. J. Crovetti, *J. Org. Chem.* **19**, 1633 (1954).
- ²⁴ E. Plažek, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **72**, 569 (1953).
- ²⁵ L. N. Pino und W. S. Zehrung, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 3154 (1955).