

Notizen

Über den Pyridazinring enthaltende Verbindungen, 16¹⁾

Elektrophile Substitution des [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*]pyridazins

Judit Kosáry* und Zoltán Gabányi²⁾

Institut für Arzneimittelforschung, Pf. 82.,
H-1325 Budapest, Ungarn

Eingegangen am 7. März 1983

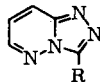
Studies in the Field of Pyridazine Compounds, 16¹⁾

Electrophilic Substitution of [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*]pyridazine

Formylation and bromination of [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine (1) gave the 3-substituted derivatives although HMO and CNDO/2 calculations predicted no activation at this position. An electrostatic potential map of the ring system suggested however a direct effect by lone pairs of electrons at the triazole nitrogens and indicated that a distance of 15 pm above the molecular plane the lowest potential which is associated with C-3.

Eine elektrophile Substitution an [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*]pyridazin (1) wurde bisher nur einmal erwähnt: das 8-Amino-Derivat konnte mit Brom in Essigsäure an C-7 bromiert werden³⁾, wobei das Gelingen der Reaktion einer Aktivierung durch die Aminogruppe zugeschrieben wurde. HMO-Berechnungen der Elektronendichten (die sich auf die π -Elektronen beschränkten) ließen annehmen⁴⁾, daß das Ringsystem der elektrophilen Substitution wenig zugänglich ist.

Wir fanden dagegen, daß [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*]pyridazin (1) an C-3 sowohl (nach *Vilsmeier* und *Haack*) formyliert⁵⁾ wie (mit Brom in Essigsäure) bromiert werden kann, wobei 2 bzw. 3 in mäßiger Ausbeute entstanden.



	R
1	H
2	CHO
3	Br
4	Morpholino

Die Konstitution der Produkte wurde durch die ¹H-NMR-Spektren gestützt: Signale für 6-H, 7-H und 8-H erscheinen wie auch bei 1 als Quartetts, während das Singulett von 3-H fehlt.

Die Konstitution 3 wurde auch durch Überführung in das bekannte⁶⁾ 3-Morpholino-Derivat 4 belegt.

Sowohl eine erneute HMO-Berechnung wie auch eine genauere CNDO/2-Berechnung (s. Tabelle) erwiesen eindeutig, daß C-3 keineswegs durch erhöhte Elektronendichte ausgezeichnet ist und so die experimentellen Befunde nicht erklären kann.

Chem. Ber. 116, 3513–3515 (1983)

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1983

0009–2940/83/1010–3513 \$ 02.50/0

Da Potentialdiagramme eine Abschätzung der Angriffsrichtung in Reaktionen ermöglichen⁷⁾, berechneten wir mit Hilfe der π -Orbitalkoeffizienten der CNDO/2-Berechnung und übertragbarer Bindungsparameter das elektrostatische Potentialdiagramm von **1**. Dazu wurde die von Niemeyer veröffentlichte⁸⁾ Geometrie und das Programm von Lopata⁹⁾ benutzt. Das Diagramm selbst wurde zuerst mit der Bindungsmethode¹⁰⁾ in 15 pm Abstand über der Molekülebene bestimmt (Methode A) und dann mit einer verfeinerten Annäherung¹¹⁾, die auch die in kurzem Abstand wirkende Abstoßung der Atomrümpfe einbezieht (Methode B), ermittelt (s. Abb.).

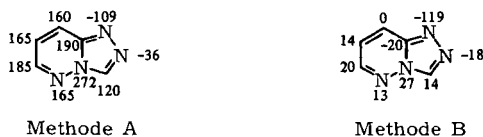


Abb. Elektrostatisches Potentialdiagramm von **1** (Werte in kJ/mol)

Tab. Netto-Ladungen (in Millielektron) an **1**

	N-1	N-2	C-3	N-4	N-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
Nach HMO	-356	-277	86	484	-266	143	22	77	88
Nach CNDO/2	-188	-84	63	36	-94	95	-13	22	137

Beide Berechnungen ergaben, daß die nichtbindenden Elektronenpaare einen elektrostatischen Lenkungseffekt ausüben und daß in 15 pm Abstand über der Molekülebene das Potential von C-3 am niedrigsten ist.

Auch die Grenzstruktur des σ -Komplexes erscheint für eine 3-Substitution günstiger als die für eine 7-Substitution.

Wir danken den Herren Dr. G. Náráy-Szabó und Dr. E. Kasztreiner für wertvolle Diskussionen und Frau László Vass für technische Hilfe.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. ¹H-NMR-Spektren: JEOL 60 HL bei 60 Hz, Tetramethylsilan als innerer Standard.

[1,2,4]Triazol[4,3-*b*]pyridazin (**1**)¹²⁾: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.50 (q, J = 10 und 5 Hz, 1 H, 7-H), 8.45 (q, J = 10 und 1.5 Hz, 1 H, 8-H), 8.80 (q, J = 5 und 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.95 (s, 1 H, 3-H).

[1,2,4]Triazol[4,3-*b*]pyridazin-3-carbaldehyd (**2**)⁵⁾: Eine Lösung von 5.0 g (0.042 mol) **1**¹²⁾ in 20 ml absol. Dimethylformamid wurde bei 0–5 °C 2 h mit 12.30 ml (0.135 mol) Phosphorylchlorid versetzt. Man rührte das Reaktionsgemisch noch 7 h bei 75 °C und gab 300 g Eis zu. Neutralisieren, Extraktion mit Chloroform und Eindampfen ergab **2** (2.50 g, 40%), Schmp. (Ethanol) 188 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60 (q, J = 10 und 5 Hz, 1 H, 7-H), 8.60 (q, J = 10 und 1.5 Hz, 1 H, 8-H), 8.90 (q, J = 5 und 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 10.30 (s, 1 H, CHO).

C₆H₄N₄O (148.1) Ber. C 48.65 H 2.72 N 37.83 Gef. C 48.60 H 2.74 N 37.76

3-Brom-[1,2,4]triazol[4,3-*b*]pyridazin (**3**): Zu einer Lösung von 0.60 g (5 mmol) **1** in 4 ml Essigsäure wurden bei Raumtemp. 0.28 ml (5.5 mmol) Brom getropft. Nach 24 h wurde mit 15 ml Wasser verdünnt, das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen, 0.30 g (30%), Schmp.

234 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.50 (q, J = 10 und 5 Hz, 1H, 7-H), 8.40 (q, J = 10 und 1.5 Hz, 1H, 8-H), 8.80 (q, J = 5 und 1.5 Hz, 1H, 6-H).

C₅H₃BrN₄ (199.0) Ber. C 30.17 H 1.52 Br 40.15 N 28.15

Gef. C 30.15 H 1.55 Br 40.07 N 28.13

3-Morpholino-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin (4): 99 mg (0.5 mmol) 3 wurden 3 h mit 0.5 ml Morpholin gekocht. Aufarbeitung nach Lit.⁶⁾ ergab 60 mg (60%) 4, Schmp. 208 °C (Lit.⁶⁾ Schmp. 208 °C).

-
- 1) 15. Mittel.: P. Mátyus, E. Kasztreiner, G. Szilágyi, M. Sóti und P. Sohár, Tetrahedron Lett., im Druck.
 - 2) Chinoin Pharmazeutische und Chemische Werke, Budapest.
 - 3) B. Stanovnik, M. Tisler, M. Ceglar und V. Bah, J. Org. Chem. **35**, 1138 (1970).
 - 4) M. Japelj, B. Stanovnik und M. Tisler, J. Heterocycl. Chem. **6**, 559 (1969).
 - 5) J. Kosáry, E. Kasztreiner, Á. Lázár und M. Sóti, Pharmazie, im Druck.
 - 6) P. Francavilla und F. Lauria, J. Heterocycl. Chem. **8**, 415 (1971).
 - 7) G. Náray-Szabó, A. Grofcsik, K. Kósa, M. Kubinyi und A. Martin, J. Comput. Chem. **2**, 58 (1981).
 - 8) H. M. Niemeyer, Tetrahedron **33**, 1369 (1977).
 - 9) A. Lopata und A. I. Kiss, Comput. Chem. **3**, 107 (1979).
 - 10) E. Scrocco und J. Tomasi, Top. Curr. Chem. **42**, 95 (1973).
 - 11) G. Náray-Szabó, Acta Phys. Hung. **51**, 65 (1981).
 - 12) N. Takahayashi, Yakugaku Zasshi **76**, 765 (1956).

[79/83]