

Gottfried Heinisch* und Ingrid Kirchner (2)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10, A-1090 Wien, Austria
Eingegangen am April 25, 1980

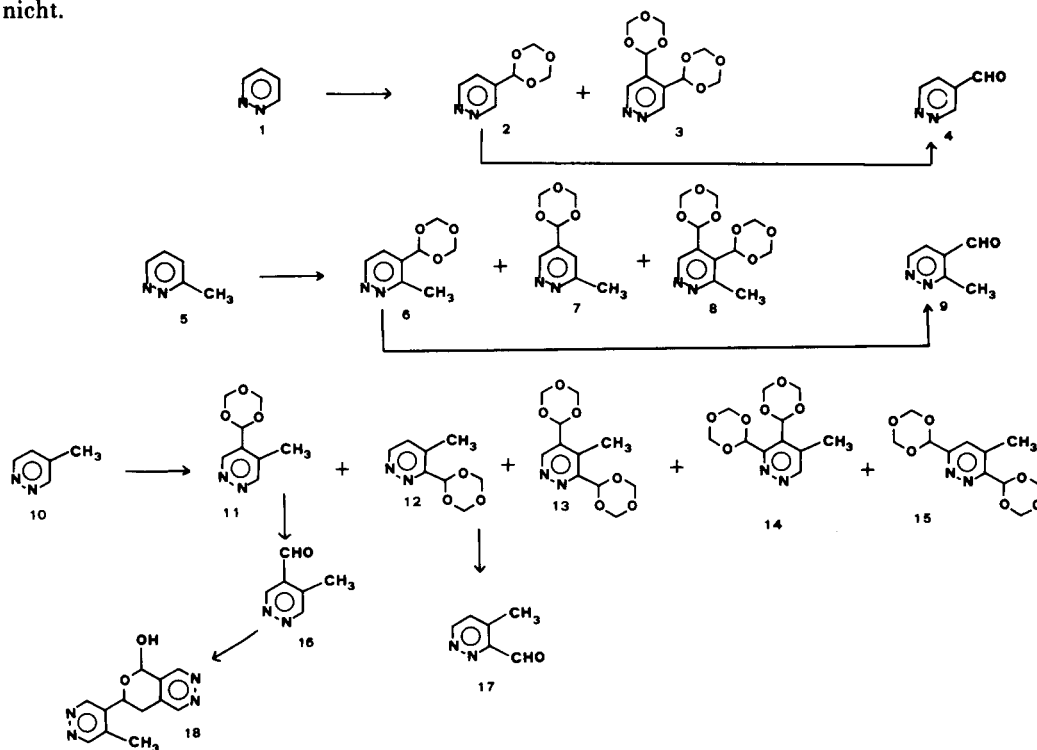
Reaktionen von Pyridazin (1) und 3-Methyl- bzw. 4-Methylpyridazin (5 bzw. 10) mit *symm.* Trioxanylradikalen werden untersucht. Verbindung 1 und 5 werden dabei selektiv an den Kohlenstoffatomen 4 und/oder 5 angegriffen, während bei 10 z.T. auch Substitution α zu den Ringstickstoffatomen erfolgt. Aus den als Hauptprodukten resultierenden Mono-*symm.* trioxanylderivaten 2, 6, 11 und 12 werden 4-Pyridazincarbaldehyd und die bisher nicht zugänglichen Formyl-methylpyridazine 9, 16 und 17 dargestellt.

J. Heterocyclic Chem., **17**, 1501 (1980).

Homolytische Substitutionsreaktionen an protonierten π -Mangelheteroaromaten haben in den letzten Jahren zunehmend synthetische Bedeutung erlangt (3). In das 1,2-Diazinsystem lassen sich auf diese Weise Kohlenstoffseitenketten mit ausgeprägter Regioselektivität (β zu den Ringstickstoffatomen) einführen (4). Eine direkte homolytische Formylierung des Pyridazins ist jedoch, wie orientierende Versuche zeigten, in Übereinstimmung mit Befunden an anderen π -Mangelheteroaromaten (5) nicht möglich. Wir berichten hier über Untersuchungen von Reaktionen des 1,2-Diazinsystems mit *symm.* Trioxanylradikalen in Hinblick auf die Synthese von Alkyl-formylpyridazinen, die uns als Bausteine für potentielle Pharmaka interessieren. Die bei der Erstsynthese von 4- und 3-Pyridazincarbaldehyd beschrittenen Wege (6,7) eignen sich zur Darstellung von Verbindungen dieses Typs naturgemäß nicht.

Reaktion von Pyridazin (1) und 1,3,5-Trioxan in schwefelsaurer Lösung mit Eisen(II)sulfat/Wasserstoffperoxid in Anlehnung an Lit. (5) führt zu einem Gemisch zweier Substitutionsprodukte (GC-Analyse), dessen Auftrennung durch fraktionierte Sublimation gelingt. Aus den H-NMR-Spektren (vergl. Tab. 2) folgt für das Hauptprodukt die Struktur des 4-*symm.* Trioxanylpyridazins (2), für das Nebenprodukt die Struktur des Bis-*symm.* trioxanylderivates 3.

Auch am 3-Methylpyridazin (5) findet unter diesen Bedingungen Substitution ausschließlich (GC-Analyse) an den Ringkohlenstoffatomen 4 und/oder 5 statt. Aus dem durch Sublimation erhältlichen Gemisch zweier Mono-*symm.* trioxanyl-3-methylpyridazine läßt sich die Hauptkomponente 6 durch fraktionierte Kristallisation isolieren. Die Strukturzuordnung basiert auf Resonanzlage und



Größe der Kopplungskonstante (8) der Pyridazinprotonensignale. Sicherstellen ließ sich auch die Struktur des Isomeren 7, dessen Reindarstellung auch nicht durch präparative Schichtchromatographie zu erzielen war, aus den einem Spektrum des 6 + 7-Gemisches (Molverhältnis ~ 1:2) entnehmbaren Daten (vergl. Tab. 2). Auch hier kommt es nur in untergeordnetem Ausmaß zur Bildung eines Bis-symm.trioxanylderivates (8).

Im Gegensatz zur Regioselektivität des Angriffs der Trioxanylradikale an 1 und 5 wird 4-Methylpyridazin (10) überraschenderweise - wenn auch nur in geringem Ausmaß - auch an den α -Positionen radikalisch substituiert. Durch Säulenchromatographie lassen sich drei Substanzen (11,12,13) analysenrein gewinnen. Zwei weitere in < 1 Prozent Ausbeute gebildete Produkte (14,15) wurden als Gemisch, auf dessen weitere Auftrennung verzichtet wurde, erhalten. Dem mengenmäßig dominanten Produkt muß die Struktur eines 4-Methyl-5-symm.trioxanylpyridazins (11) auf Grund der Tieffeldlage beider Pyridazinprotonensignale (vergl. Tab. 2) zukommen. Für das zweite Monotrioxanylderivat mit dem Trioxanylrest α zum Stickstoffatom ergibt sich Struktur 12 aus der Größe der Kopplungskonstante $J = 6$ Hz (9). Daneben werden hier alle drei theoretisch möglichen Bis-symm.trioxanylderivate (13,14,15) gebildet. Die eindeutige Strukturzuordnung ließ sich auf Grund der H-NMR-spektroskopischen Daten vornehmen (10).

Von den als Reinsubstanzen isolierten Verbindungen (2,3,6,8,11,12,13) liegen mit den Berechnungen übereinstimmende Elementaranalysenwerte vor (vergl.Tab. 1).

Die Massenspektren sind durch das Auftreten von Molekülionenpeaks bei den berechneten m/e -Werten sowie durch schrittweise Abspaltung von je zwei CH_2O -Einheiten pro im Molekül vorhandenem Trioxanylrest charakterisiert. Die Basispeaks werden jeweils von Ionen der Masse der entsprechenden Pyridazin-mono- bzw. dicarbaldehyde geliefert.

Wie sich durch nahezu quantitative Rückgewinnung von unumgesetztem Substrat mittels Chloroformextraktion der alkalisierten Reaktionslösungen zeigen läßt, sind die nur mäßigen Ausbeuten (vergl.Tab. 1) auf niedrige Umsetzungsraten (~ 30%) des Heteroaromaten zurückzuführen. Sie konnten auch nicht durch Variation der Reaktionsbedingungen und der Molverhältnisse der Reaktanden verbessert werden. Ebenso wenig ließ sich auf diese Weise Disubstitution völlig unterdrücken.

Zur Erzielung quantitativer Hydrolyse von symm.Trioxanylpyridazinen zu den entsprechenden Formylverbindungen sind, wie DC-Untersuchungen (11) zeigten, schärfere Bedingungen (dreistündiges Erhitzen in 6*N* Salzsäure) erforderlich als die von Gardini (5) für Trioxanylderivate des Chinolins, Chinoxalins und Benzothiazols gewählt.

4-Pyridazincarbaldehyd (4) wird dabei aus 2 in 65 Prozent Ausbeute analysenrein erhalten (12). In analoger Weise gelang auch die Erstsynthese von 3-Methyl-4-pyridazincarbaldehyd (9) und 4-Methyl-3-pyridazincarbaldehyd (17) aus 6 bzw. 12. Die spektroskopischen Daten (vergl. exper.Teil) bestätigen die Strukturen.

5-Methyl-4-pyridazincarbaldehyd (16) kann nach Hydrolyse von 11 nur dann isoliert werden, wenn man

Tabelle 1

symm.Trioxanylpyridazine

Verb.	Ausbeute (a) (%)	Schmp. Lösungsmittel	hR_f	Bruttoformel (Molmasse)	Elementaranalyse [Ber. (Gef.)]		
					% C	% H	% N
2	26,9	120-121° Ethanol	62 (b)	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (168,1)	49,99 (49,83)	4,80 (4,88)	16,66 (16,34)
3	2,0	126-127° Ethanol	76 (b)	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ (256,2)	46,88 (46,92)	4,72 (4,68)	10,93 (10,89)
6	18,0 (c)	133-134° Ethylacetat/Petrolbenzin (50-70°)	28 (d)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (182,2)	52,73 (52,90)	5,54 (5,48)	15,38 (15,30)
7	10,3 (c)	----	28 (d)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (182,2)	----	----	----
8	2,9	213-214° Ethanol	44 (d)	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (270,2)	48,89 (48,79)	5,22 (5,24)	10,37 (10,26)
11	20,1	102° Ethanol	31 (b)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (182,2)	52,73 (52,58)	5,54 (5,57)	15,38 (14,96)
12	6,4	119-120° Ethanol	66 (b)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (182,2)	52,73 (52,82)	5,54 (5,50)	15,38 (15,39)
13	2,1	207-208° Ethylacetat	74 (b)	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (270,2)	48,89 (49,00)	5,22 (5,27)	10,37 (10,33)

(a) Bezogen auf eingesetzten Heteroaromaten. (b) Fließmittel: Chloroform/Ethanol (20/1). (c) Aus den Relationen der Signalintensitäten des Additionsspektrums ermittelt. (d) Fließmittel: Ethylacetat/Chloroform/Ethanol (24/10/1).

Tabelle 2

Protonenresonanzdaten der *symm.* Trioxanylpyridazine.

Verb.	H-NMR (60 MHz, Deuteriochloroform), δ (ppm gegen TMS)			
	Pyridazin	Methin	Methylen	Methyl
2	9,35-9,13 (m, 2H) 7,66-7,45 (m, 1H)	5,93 (s, 1H)	5,32 (s, 4H)	---
3	9,47 (s, 2H)	6,29 (s, 2H)	5,34 (s, 8H)	---
6	9,08 (d, 1H, J = 5 Hz) 7,60 (d, 1H, J = 5 Hz)	5,94 (s, 1H)	5,35 (s, 4H)	2,75 (s, 3H)
7	9,02 (d, 1H, J = 3 Hz) 7,38 (d, 1H, J = 3 Hz)	5,88 (s, 1H)	5,35 (s, 4H)	2,74 (s, 3H)
8	9,41 (s, 1H)	6,57 (s, 1H) 6,43 (s, 1H)	5,49 (s, 8H)	2,99 (s, 3H)
11	9,21 (s, 1H) 8,98 (s, 1H)	6,00 (s, 1H)	5,32 (s, 4H)	2,42 (s, 3H)
12	9,00 (d, 1H, J = 6 Hz) 7,31 (d, 1H, J = 6 Hz)	6,33 (s, 1H)	5,33 (s, 4H)	2,67 (s, 3H)
13	9,25 (s, 1H)	6,37 (s, 1H) 6,06 (s, 1H)	5,30 (s, 8H)	2,68 (s, 3H)
14	9,00 (s, 1H)	7,04 (s, 1H) 6,40 (s, 1H)	5,32 (s, 8H)	2,74 (s, 3H)
15	7,63 (s, 1H)	6,32 (s, 1H) 6,17 (s, 1H)	5,32 (s, 8H)	2,67 (s, 3H)

beim Einengen des Chloroformextraktes der Hydrolyselösung Temperaturen $>25^\circ$ vermeidet. Anderenfalls resultiert ein Produkt, in dessen IR-Spektrum jegliche Absorption im C=O-Valenzschwingungsbereich fehlt und dem auf Grund des 90 MHz-H-NMR-Spektrums die Struktur eines 6-(5-Methyl-4-pyridazinyl)-6,8-dihydro-5H-pyran[3,4-d]pyridazin-8-ol (**18**) zukommen muß. Seine Bildung läßt sich unter der Annahme einer spontanen intermolekularen aldolartigen Addition von primär gebildetem **16**, gefolgt von Laktolringschluß der resultierenden δ -Hydroxycarbonylverbindung zwanglos erklären. Daß das Ion größter Masse im Spektrum von **18** bei $m/e = 122$ (i.e. Molekulargewicht von **16**) gefunden wird, ist wohl auf Retroaldolreaktion unter den Bedingungen der Spektrenaufnahme, wie sie bereits in anderem Zusammenhang beobachtet wurde (6,7), zurückzuführen.

In Übereinstimmung mit früher festgestellten (6,7) Reaktivitätsunterschieden zwischen 3- und 4-Pyridazin-carbaldehyd sind **9** und **16** im Gegensatz zum stabilen **17** durch ausgeprägte Tendenz spontan Additionsreaktionen einzugehen gekennzeichnet. Bei **16** manifestiert sich dies in der auch bei Raumtemperatur schon innerhalb weniger Stunden stattfindenden Umwandlung in **18**, bei **9** unter anderem dadurch, daß die durch Sublimation erhaltene gelbe Reinsubstanz bei Zutritt von Luftfeuchtigkeit bereits innerhalb weniger Minuten ein Hydrat bildet (vergl. H-NMR- und IR-Daten im exper. Teil). Daß nicht auch **9** spontan unter Bildung einer zu **18** analogen Verbindung reagiert, steht im Einklang mit Befunden (13), wonach eine Methylgruppe am C-4 des Pyridazins deutlich größere Tendenz zur Addition an Carbonylfunktionen aufweist als eine zum Ringstickstoffatom α -ständige.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: IR: Jasco-IRA-1, NMR: Varian T60 bzw. Varian EM-390, MS: Varian-MAT-111. Die GC-Analysen wurden auf dem Erba Fractovap 2351 AC (FID-Detektor, Glassäule $2\text{ m} \times 3\text{ mm}$, Phase 3% OV17 auf Chromosorb W AW DMCS, Trägergas N_2 , 30 ml/min, $150\text{-}250^\circ$, $10^\circ/\text{min}$) durchgeführt. Dünnschichtchromatogramme wurden auf selbst gestrichenen KGF₂₅₄-Platten (Fa. Merck) ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert.

Reaktion von Pyridazin (**1**), 3-Methylpyridazin (**5**) bzw. 4-Methylpyridazin (**10**) mit *symm.* Trioxanylradikalen.

Verbindung **1** bzw. **5** bzw. **10** (14) (30 mMol) werden in Anlehnung an Lit. (5) in 150 ml 3 Prozent. Schwefelsäure (45 mMol) mit 1,3,5-Trioxan (13,5 g, 150 mMol), 10 ml 30 Prozent. Wasserstoffperoxid (90 mMol) und einer gesättigten wäßrigen Lösung von Eisen(II)sulfat-heptahydrat (24,9 g, 90 mMol) zur Reaktion gebracht. Nach Ende der Peroxidzugabe wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird bei 40° im Vakuum zur Trockene eingeengt. Zur vollständigen Entfernung von überschüssigem Trioxan wird der Rückstand dreimal in je 50 ml Chloroform aufgenommen und jeweils zur Trockene eingeengt. Spuren von unumgesetztem Heteroaromaten werden durch Kugelrohrdestillation (40° , 10^{-1} mbar) entfernt. Durch erschöpfende Extraktion der mit gesättigter wäßriger Natriumcarbonatlösung alkalisierten Reaktionslösung mit Chloroform gewinnt man 1,4 g **1** bzw. 1,6 g **5** bzw. 1,7 g **10** zurück.

Isolierung der *symm.* Trioxanylpyridazine.

a) Der bei Reaktion von **1** erhaltene Rückstand wird bei 60° (10^{-1} mbar) sublimiert, das Sublimat umkristallisiert: 4-*symm.* Trioxanylpyridazin (**2**). Nachfolgende Sublimation bei 90° (10^{-1} mbar) und Umkristallisation liefert 4,5-Di-*symm.* Trioxanylpyridazin (**3**).

b) Der bei Reaktion von **5** erhaltene Rückstand wird bei 70° (10^{-1} mbar) sublimiert, aus dem Sublimat (**6** + **7**) durch fraktionierte Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolbenzin ($50\text{-}75^\circ$) 3-Methyl-4-*symm.* trioxanylpyridazin (**6**) isoliert. Der Sublimationsrückstand wird dreimal unter Zuhilfenahme von Aktivkohle umkristallisiert bzw. bei 150° (10^{-1} mbar) sublimiert: 3-Methyl-4,5-di-*symm.* trioxanylpyridazin (**8**).

c) Der bei Reaktion von **10** erhaltene Rückstand wird durch Säulen-

chromatographie [Kieselgel 60, Chloroform/Ethanol (20/1)] aufgetrennt.

Fraktion I: 0,024 g gelbes Öl: **14** + **15** (Ausbeute ermittelt aus dem Additions-H-NMR-Spektrum: 0,2 bzw. 0,1% bezogen auf eingesetztes **10**).

Fraktion II: Nach Umkristallisieren bzw. Sublimieren bei 150° (10⁻¹ mbar): 4-Methyl-3,5-di-*symm.*-trioxanylpuridin (**13**) Fraktion III: Nach Umkristallisieren 4-Methyl-3-*symm.*-trioxanylpuridin (**12**).

Fraktion IV: Nach Umkristallisieren 4-Methyl-5-*symm.*-trioxanylpuridin (**11**).

Die Verbindungen **2,3,6,8,11,12** und **13** werden als farblose Kristalle erhalten (Ausb., Schmp., Lösungsmittel zum Umkristallisieren und analytische Daten vergl. Tab. 1 und 2). Die Substanzen sind nur unter Lichtschutz längere Zeit haltbar.

Hydrolyse der *symm.*-Trioxanylpuridine.

Verbindung **2** bzw. **6** bzw. **11** bzw. **12** (3 mMol) wird in 9 ml 6*N* Salzsäure 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisieren mit gesättigter wäßriger Natriumcarbonatlösung wird mit Chloroform erschöpfend extrahiert und der Chloroformextrakt über Natriumsulfat getrocknet.

4-Pyridazincarbaldehyd (**4**).

Der beim Einengen des Chloroformextraktes bei 30° im Vakuum verbleibende Rückstand wird bei 70° (10⁻³ mbar) sublimiert. Ausb. 0,21 g (65%). Die Substanz ist nach Mischschmp. und spektroskopischen Daten mit authentischem **4** (6) ident.

3-Methyl-4-pyridazincarbaldehyd (**9**).

Beim Einengen des Chloroformextraktes bei 30° im Vakuum verbleiben 0,29 g (79%) gelbes Öl, C₆H₈N₂O (122,1); H-NMR (60 MHz, Deuteriochloroformlösung, TMS intern): δ = 10,34 (s, 1H; CHO), 9,42 (d, 1H; H-6; J = 5 Hz), 7,72 (d, 1H; H-5; J = 5 Hz), 3,07 ppm (s, 3H; CH₃).

Das Öl erstarrt an der Luft rasch zu hellgelben Kristallen, aus denen man durch Sublimation (40°, 10⁻¹ mbar) intensiv gelbgefärbte Kristalle vom Schmp. 70-72° erhält (**15**). MS: (m/e) = 122 (M⁺, 100); IR (Kaliumbromid): 1708 (ν C=O), 3200 (ν OH) cm⁻¹; H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆, TMS intern): δ = 10,34 (s, 1H; CHO (a)), 9,51 (d, 1H; H-6 (a); J = 5 Hz), 9,11 (d, 1H; H-6 (b); J = 5 Hz), 7,96 (d, 1H; H-5 (a); J = 5 Hz), 7,67 (d, 1H; H-5 (b); J = 5 Hz), 6,65 (d, 2H; OH (b); J = 6 Hz), 5,88 (t, 1H; CH(OH)₂ (b); J = 6 Hz), 2,90 (s, 3H; CH₃ (a)), 2,68 ppm (s, 3H; CH₃ (b)). (a) Signale des Aldehyds (b) Signale des Aldehydhydrates. Die Substanz ist äußerst hygroskopisch, die Farbe der Kristalle verblaßt rasch an der Luft.

Anal. Ber. für C₆H₈N₂O · ½H₂O (131,1): C, 54,96; H, 5,38; N, 21,36. Gef.: C, 55,06; H, 5,50; N, 21,39.

4-Methyl-3-pyridazincarbaldehyd (**17**).

Beim Einengen des Chloroformextraktes bei 30° im Vakuum verbleiben 0,28 g (76%) hellgelbes Öl; C₆H₈N₂O (122,1); MS: (m/e) = 122 (M⁺, 100); IR (Natriumchlorid-Sandwich): 1720 (ν C=O) cm⁻¹; H-NMR (60 MHz, Deuteriochloroform, TMS intern): δ = 10,37 (s, 1H; CHO), 9,06 (d, 1H; H-6; J = 5,5 Hz), 7,38 (d, 1H; H-5; J = 5,5 Hz), 2,68 (s, 3H; CH₃).

5-Methyl-4-pyridazincarbaldehyd (**16**).

Beim Einengen des Chloroformextraktes bei 20° im Vakuum verbleiben 0,28 g (76%) hellgelbes Öl; C₆H₈N₂O (122,1); IR (Chloroformlösung): 1701 (ν C=O) cm⁻¹; H-NMR (60 MHz, Deuteriochloroform, TMS intern): δ = 10,31 (s, 1H; CHO), 9,27 (s, 1H; H-3 bzw. H-6), 9,19 (s, 1H; H-6 bzw. H-3), 2,68 ppm (s, 3H; CH₃). Die Substanz ist nur kurzfristig beständig. Innerhalb weniger Stunden erfolgt quantitativ Umwandlung in **18**.

6-(5-Methyl-4-pyridazinyl)-6,8-dihydro-5H-pyran[3,4-d]pyridazin-8-ol (**18**).

Der beim Einengen des Chloroformextraktes der Hydrolyselösung von **11** im Vakuum bei 40° verbleibende kristalline Rückstand wird mit Aktivkohle dreimal aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 260 mg (70%) farblose Kristalle, Schmp. 235-236°; MS: (m/e) = 122 (M⁺ von **16**,

100); IR (Kaliumbromid): 3600-2500 (ν OH), 1060, 1025 (ν C-O-C) cm⁻¹; H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆, TMS intern): δ = 9,15 (s, 1H), 9,05 (s, 3H) (H-1, H-4, H-3', H-6'), 7,41-7,55 (m, 1H, fehltnach Schütteln D₂O; H-C-OH), 6,01-6,15 (m, 1H nach Schütteln mit D₂O: s, 1H; H-C-OH), 5,48-5,24 (m, 1H; H-C-CH₃), 3,15-2,90 (m, 2H; H-C-CH₃), 2,38 ppm (s, 3H; CH₃).

Anal. Ber. für C₁₂H₁₂N₄O₂ · 1/6H₂O (247,3): C, 58,29; H, 5,03; N, 22,66. Gef.: C, 58,24; H, 4,92; N, 22,70.

Für die Aufnahme einzelner Spektren danken wir Herrn F. Slechta und Herrn R. Edlauer (Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien), für Durchführung der Elementaranalysen Herrn Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien).

LITERATUR UND FUSSNOTEN

- (1) 12. Mitt.: G. Heinisch und A. Mayrhofer, *Arch. Pharm.*, **313**, 53 (1980).
- (2) Teilergebnisse der Dissertation, Universität Wien, 1979.
- (3) F. Minisci, *Top. Curr. Chem.*, **62**, 1 (1976).
- (4) G. Heinisch und I. Kirchner, *Monatsh. Chem.*, **110**, 365 (1979) und dort zitierte Literatur.
- (5) G. Gardini, *Tetrahedron Letters*, 4113 (1972).
- (6) G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer, *Monatsh. Chem.*, **104**, 1372 (1973).
- (7) G. Heinisch und A. Mayrhofer, *ibid.*, **108**, 213 (1977).
- (8) A. Lenhart, "Pyridazines", R. N. Castle, Ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1973, S. 12.
- (9) Bei *m*-Position von Methyl- und Trioxanylrest wäre eine Kopplungskonstante von ca. 2 Hz zu erwarten (8).
- (10) Bei dem in Reinsubstanz isolierten Isomeren tritt das Resonanzsignal des Pyridazinprotons bei 9,25 ppm auf, sodaß für diese Substanz Struktur **15** (mit dem Proton β zum Stickstoffatom) auszuschließen ist. **15** ist vielmehr NMR-spektroskopisch als eine der beiden Komponenten im ungetrennten Isomerengemisch identifizierbar (vergl. Tab. 2). Bei der zweiten Komponente kommt das Pyridazinproton bei 9,00 ppm zur Resonanz. Berücksichtigt man, daß - wie ein Spektrenvergleich von 4-Methyl- und 4-*symm.*-Trioxanylpuridin lehrt - für ein zu einem Trioxanylrest *ortho*-ständiges Proton die Resonanzbedingung bei tieferem Feld erfüllt ist als für ein zu einem Methylrest *ortho*-ständiges Wasserstoffatom, so liegt es nahe, dem in analysenreiner Form erhaltenen Produkt Struktur **13**, der zweiten Komponente des Isomerengemisches hingegen Struktur **14** zuzuordnen.
- (11) Nur die Carbaldehyde reagieren mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (0,4 Prozent. Lösung in 2*N* Salzsäure) unmittelbar nach Besprühen unter Gelbfärbung.
- (12) Trotz der vergleichsweise mäßigen 4-Ausbeute - 20% bezogen auf eingesetztes **1**, i.e. 60% bezogen auf umgesetzttes **1**, gegenüber 72% bezogen auf **10** gemäß Lit. (1,6) - scheint damit eine durchaus brauchbare alternative Syntheseroute gegeben zu sein, da diese Vorgangweise die Vorteile der Vermeidung des toxischen Osmiumtetroxids, einfacherer Durchführbarkeit und des Ausgangs aus käuflichem **1** aufweist. Unumgesetztes **1** kann zudem, wie erwähnt, nahezu quantitativ zurückgewonnen werden.
- (13) G. Heinisch und A. Mayrhofer (unpubliziert).
- (14) R. Mizzoni und P. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2201 (1954).
- (15) Der Schmp. variiert (57-59°, 64-65°, 70-72°) je nach Feuchtigkeitsgehalt der Substanz.

English Summary.

Pyridazine (**1**) and 3-methylpyridazine (**5**) selectively are attacked by *symm.*-trioxanyl radicals in positions 4 and/or 5 yielding **2, 3, 6, 7, 8**, while 4-methylpyridazine (**10**) under similar conditions reacts to give not only C-5 substitution product **11**, but also 3- and/or 6-trioxanylsubstituted methylpyridazines **12-15**. The structures of the isomeric compounds were confirmed on basis of pmr-data. By hydrolysis of **6, 11** and **12** the unknown formylmethylpyridazines **9, 16** and **17** were prepared. Compound **16** was found to undergo intermolecular aldol-type addition easily yielding lactol **18**. Synthesis of pyridazincarboxaldehyde (**4**) starting from **1** is presented.