

Günter Allmaier

Institut für Analytische Chemie, Universität Wien,
Währingerstraße 38, A-1090 Wien, Österreich
Gottfried Heinisch*Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
Währingerstraße 10, A-1090 Wien, Österreich
Eingegangen am 24. Juni 1983

Die EI-Massenspektren von 18 am Carbocyclus durch Fluor, Chlor bzw. Brom substituierten 3- bzw. 4-Styrylpyridazinen werden diskutiert. Die Abhängigkeit der Fragmentierungsmuster von der Position der Stickstoffatome relativ zur Ethenylenbrücke erlaubt die eindeutige Differenzierung zwischen 3- und 4-Pyridazinylverbindungen. Die Massenspektren von 3-Styrylpyridazinderivaten mit *ortho*-ständigem Halogen unterscheiden sich signifikant von denen der *meta*- und *para*-Isomeren hinsichtlich der relativen Peakintensitäten der $[M-1]^+$ - bzw. $[M-X]^+$ - Ionen.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 435 (1984).

Über die elektronenstoßinduzierte Fragmentierung von *trans*-4-Styrylpyridazin (**1a**) und *trans*-3-Styrylpyridazin (**2a**) wurde in einer vorangegangenen Mitteilung im Detail berichtet [3]. In diese Untersuchungen wurden nun auch sämtliche isomere, am Carbocyclus durch Fluor, Chlor bzw. Brom monosubstituierte *trans*-Phenyl-pyridazinyl-ethene (**1b-k**, **2b-k**) einbezogen. Die Verbindungen **1b**, **e**, **f**, **g**, **k** sowie **2b-k** konnten im Rahmen von Arbeiten zur biologischen Aktivität von 1,2-Diazinderivaten kürzlich erstmals dargestellt werden [4,5], die bisher nicht bekannten Diazastilbenderivate **1c**, **d**, **h**, **i** erhielten wir in analoger Weise aus 4-Methylpyridazin und den entsprechenden Carbaldehyden. Ihre analytischen Daten sind in Tabelle I zusammengestellt.

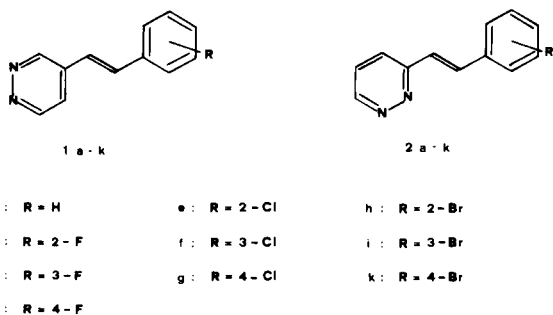


Abbildung 1. 3- und 4-Styrylpyridazinderivate

In der vorliegenden Arbeit sollte einerseits geklärt werden in welcher Weise das EI-Fragmentierungsverhalten derartiger Diazastilben-Systeme von Art und Position eines Substituenten am Phenylring beeinflusst wird [6]. Zugleich erwarteten wir dabei eine Möglichkeit zur Verifizierung der von uns kürzlich für **2a** postulierten, für **1a** zur Diskussion gestellten Cyclisierung der Molekülionen [3].

In den Massenspektren aller untersuchter Halogenderivate des *trans*-4-Styrylpyridazins (**1b-k**) wird der Basis-Peak wie bei der Stammverbindung **1a** von den Molekülionen geliefert. Weitgehende Analogie mit **1a** weisen auch die Fragmentierungswege von **1b-k** auf: Neben den bei **1a** zu beobachtenden charakteristischen Fragmentationen [3] findet man hier ein um die jeweilige Substituentenmasse verschobenes Parallelspektrum (vgl. Abb. 2).

Der Einfluß der Substituenten auf die EI-Fragmentierung kann durch die Quotienten aus den relativen Peakintensitäten (% Basis-Peak) eines den Halogensubstituenten tragenden Ions [7] und des entsprechenden halogenfreien Ions charakterisiert werden. Wie man Tabelle II entnimmt, steigt im Fall von 4-Styrylpyridazinderivaten, im Einklang mit der Abnahme der Kohlenstoff-Halogen-Bindungsenthalpie, die Tendenz Halogen aus den Molekülionen abzuspalten von den Fluorverbindungen über die Chlor- zu den Bromverbindungen hin an. Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der relativen Position des Halogenatoms zur $-CH=CH-$ Brücke, die eine Differenzierung von Isomeren ermöglichen könnten, sind in den Massenspektren nicht feststellbar. Ebenso wenig ließen sich aus ihnen neue Befunde hinsichtlich einer Cyclisierung der Molekülionen von 4-Styrylpyridazinen ableiten. Hinweise auf CH_3 -Eliminierung aus den Molekülionen [8,9,10] fehlen völlig, Peaks von Ionen, die durch Methylabspaltung aus $[M-N_2]^+$ - Ionen [3,11] resultieren, scheinen nur in den Spektren von **1b**, **1c**, **1d**, **1f** auf. Aus dem Auftreten von $[M-N_2]^+$, $[M-C_2H_2N_2]^+$ - und $[M-H-C_3H_2N_2]^+$ -Ionen (für **1b** und **1c**: $m/e = 172$ bzw. 146 bzw. 133) geht hervor, daß analog zu **1a** auch bei **1b-k** die Elimination von Stickstoff in erster Linie durch Abspaltung N_2 -haltiger Fragmente erfolgt (vgl. Abb. 2).

In Übereinstimmung mit Befunden an **2a** [3] und anderen Azastilbenderivaten, bei denen der Ringstickstoff der

Tabelle I

Analytische Daten der *trans*-Styrylpyridazine (**1b-k**, **2b-k**)

Verbindung	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Lit.-Schmp. (° C) bzw. Analysen, berechnet (gefunden)		
			%C	%H	%N
1b	113-114	C ₁₂ H ₉ FN ₂ (200,2)		Lit. [4]: 112-114	
1c	105-106	C ₁₂ H ₉ FN ₂ (200,2)	71,99 (71,93)	4,53 (4,61)	13,99 (14,02)
1d	116-118	C ₁₂ H ₉ FN ₂ (200,2)	71,99 (71,88)	4,53 (4,75)	13,99 (13,65)
1e	66-68	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ (216,7)		Lit. [4]: 66-68	
1f	133-135	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ (216,7)		Lit. [4]: 133-135	
1g	127-128	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ (216,7)		Lit. [4]: 128	
1h	...[a]	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ (261,1)	55,19 (54,97)	3,47 (3,59)	10,72 (10,62)
1i	138-139	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ (261,1)	55,19 (55,10)	3,47 (3,46)	10,72 (10,67)
1k	148-150	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ (261,1)		Lit. [4]: 148-150	
2b	107-109	C ₁₂ H ₉ FN ₂ (200,2)		Lit. [5]: 107-109	
2c	80-81	C ₁₂ H ₉ FN ₂ (200,2)		Lit. [5]: 80-81	
2d	102-103	C ₁₂ H ₉ FN ₂ (200,2)		Lit. [5]: 102-103	
2e	85-86	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ (216,7)		Lit. [5]: 85-86	
2f	73-74	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ (216,7)		Lit. [5]: 73-74	
2g	150-151	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ (216,7)		Lit. [5]: 150-151	
2h	90-91	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ (261,1)		Lit. [5]: 90-91	
2i	99-100	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ (261,1)		Lit. [5]: 99-100	
2k	164-165	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ (261,1)		Lit. [5]: 165	

[a] Farbloses Öl.

Ethenylen-Brücke direkt benachbart ist [11], sind die Massenspektren der 3-Styrylpyridazinderivate **2b-k** durch ein vergleichsweise geringfügiges Ausmaß an Fragmentierung gekennzeichnet (vgl. Abb. 3). Dies ist offenbar Ausdruck der besonderen Stabilität der [M-1]⁺-Ionen, die bei **2c, d, f, g, i, k** die Basis-Peaks liefern, bzw. der [M-X]⁺-Ionen, von denen die Basis-Peaks in den Spektren von **2b, e, h** stammen. Das Auftreten von Ionen m/e = M⁺-27 und M⁺-54 in den Spektren von **2b-k** entspricht der Stickstoffelimination durch zwei aufeinanderfolgende HCN-Abspaltungsschritte, wie sie für **2a** anhand metastabiler Peaks belegt werden konnten [3].

Die bevorzugte Wasserstoff-Eliminierung aus 3-Styrylpyridazinderivaten mit *meta*- oder *para*-ständigem Halogen läßt sich ebenso wie die Dominanz der Halogenabspaltung aus Verbindungen mit dem Halogenatom in *or*-

tho-Position (vgl. Tab. III) unter Annahme der Bildung eines stabilen Diazaphenanthrenium-Ions (vgl. Abb. 4) zwanglos erklären und weist somit deutlich auf Cyclisierung der Molekülonen als Primärschritt hin. Im Einklang mit der formulierten Diazaphenanthrenstruktur findet man in den Massenspektren von **2b-k** ebensowenig Hinweise auf CH₃-Eliminierung, der die Wanderung zweier Wasserstoffatome vorausgehen müßte [12,13], wie im Spektrum von **2a** [3].

Aus den in Tabelle III zusammengestellten Peakintensitäten (% Σ₅₀^{m/e}) für [M-1]⁺- und [M-X]⁺-Ionen erkennt man, daß bei den 2-Derivaten mit *ortho*-ständigem Halogen die Tendenz zur Halogenabspaltung aus den Molekülonen deutlich stärker ausgeprägt ist als bei den *para*- bzw. *meta*-substituierten Verbindungen, daß durch einen *ortho*-ständigen Substituenten die Wasserstoff-

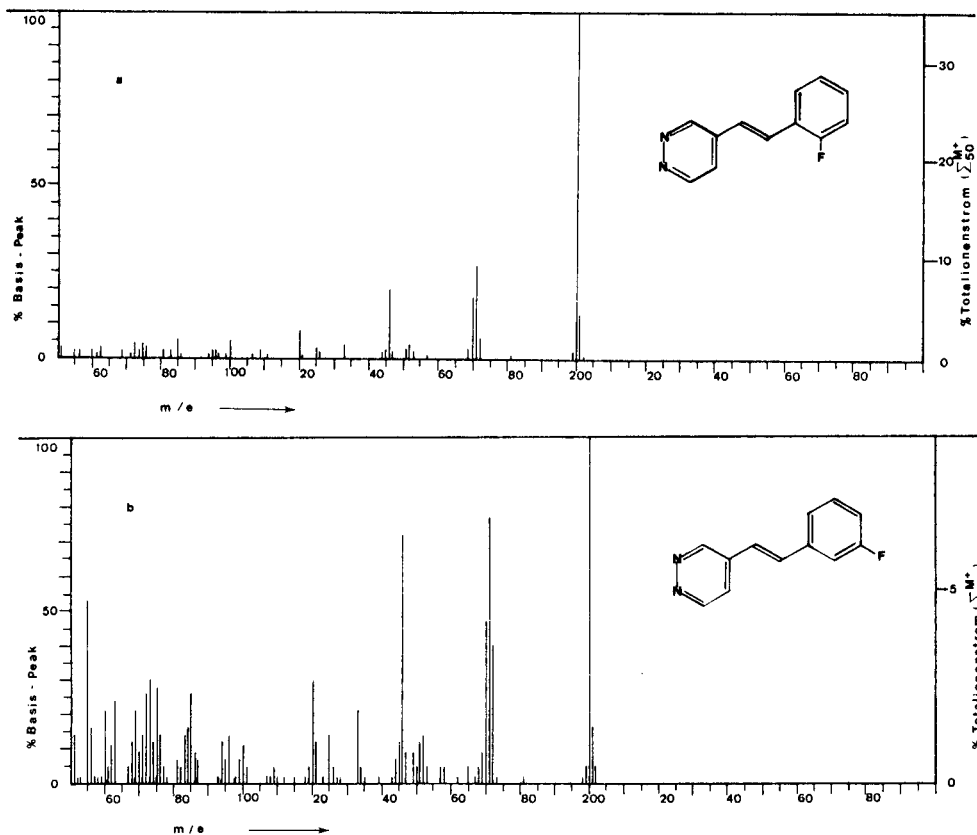


Abbildung 2. a: Massenspektrum von 1-(2-Fluorphenyl)-2-(4-pyridazinyl)-ethen (**1b**); b: Massenspektrum von 1-(3-Fluorphenyl)-2-(4-pyridazinyl)-ethen (**1c**).

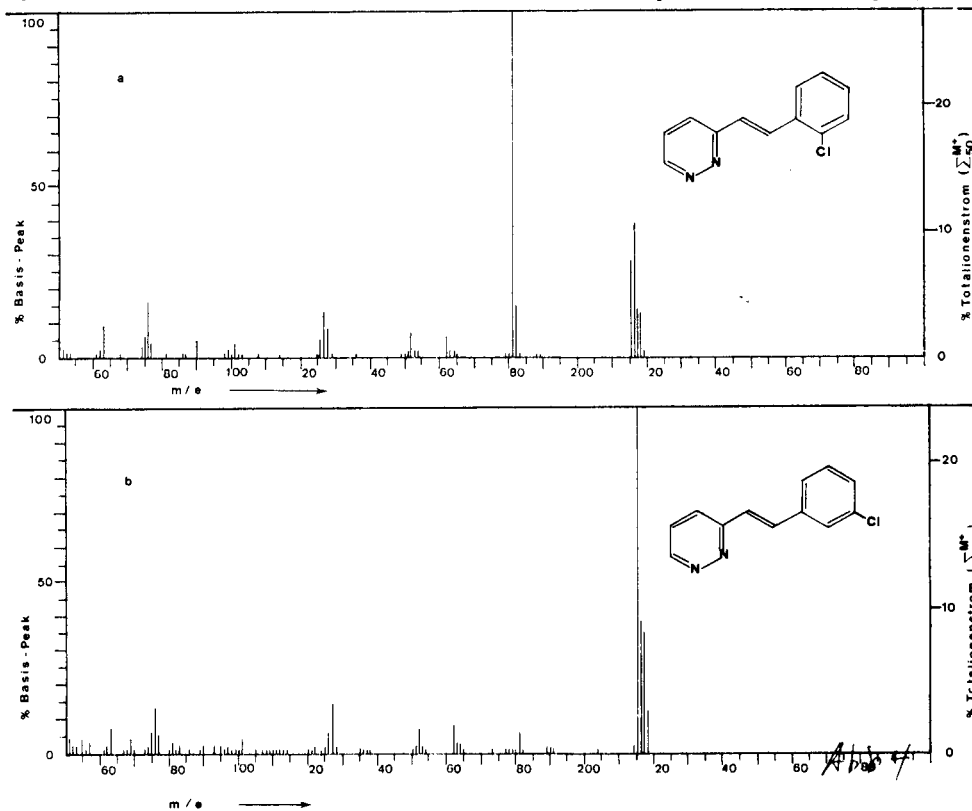
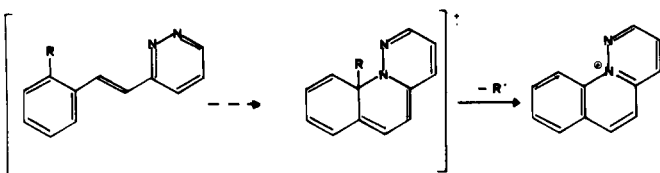


Abbildung 3. a: Massenspektrum von 1-(2-Chlorphenyl)-2-(3-pyridazinyl)-ethen (**2e**); b: Massenspektrum von 1-(3-Chlorphenyl)-2-(3-pyridazinyl)-ethen (**2f**).



R = H, F, Cl, Br

Abbildung 4.

Tabelle II

Verhältnis der relativen Peakintensitäten (% Basis-Peak) $M^+ \cdot [M-X]^+$ bei 4-Styrylpyridazinderivaten (**1b-k**) [7]

Position	Halogen-substituent		
	F	Cl	Br
<i>o</i> -	100	26	1
<i>m</i> -	50	45	40
<i>p</i> -	100	89	66

Eliminierung aus dem Molekülion behindert wird, und daß das Ausmaß dieser Behinderung mit steigendem Atomradius des Halogens zunimmt. Auch diese Befunde stehen im Einklang mit dem Postulat einer cyclischen Form für die Molekülionen von 3-Styrylpyridazinderivaten.

Tabelle III

Relative Peakintensitäten (% $\Sigma_{30}^{\#}$) für M^+ , $[M-1]^+$ - und $[M-X]^+$ -Ionen bei 3-Styrylpyridazinderivaten (**2b-k**) [7]

	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2k
M^+	9	14	8	15	13	17	15	21	16
$[M-1]^+$	16	28 [a]	11	41 [a]	10	50 [a]			
$[M-X]^+$	20	5 [a]	29	2 [a]	23	2 [a]			

[a] Mittelwert aus der Summe der Peakintensitäten in den Spektren der *meta*- und *para*-Substitutionsprodukte [7].

Kriterien, die eine eindeutige Differenzierung zwischen *meta*- und *para*-Substitution zulassen, sind aus dem EI-Fragmentierungsverhalten nicht ableitbar. Die unterschiedliche Leichtigkeit, mit der Wasserstoff bzw. Halogen aus den Molekülionen eliminiert wird, stellt jedoch einen charakteristischen Unterschied zwischen *meta*- und *para*-Substitutionsprodukten einerseits und den isomeren *ortho*-Halogenderivaten andererseits dar.

Anhand der Basispeaks erlauben die Massenspektren somit eine eindeutige Unterscheidung zwischen 4-Styryl- und 3-Styrylpyridazinderivaten, und innerhalb der letztgenannten Gruppe eine Differenzierung der *meta*- und *para*-substituierten Verbindungen von den *ortho*-Isomeren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Reichert, Wien) bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Jasco IRA-1-Spektrometer aufgenommen. Zur Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren diente das Varian T-60- bzw. EM-390-Gerät. Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan verwendet. Die Massenspektren wurden mit dem MS-902 der Fa. Kratos-AEI erhalten [Elektronenstrahl: 70 eV, 150 μ A, Beschleunigungsspannung: 8 kV, Quelledruck: $\leq 10^{-6}$ Torr, Quelltemperatur: 160°, Auflösung: 5000 (10% Tal), direkter Probeneinlaß].

Analytische Dünnschichtchromatogramme wurden auf selbstbeschichteten Kieselgel GF₂₅₄ (Fa. Merck, Darmstadt) Platten ausgeführt. Als Fließmittel diente für **1c, d, i** Benzol/Ethylacetat/Methanol (5 + 4 + 1), für **1h** Dichlormethan/Ethylacetat (1 + 1). Zur präparativen Schichtchromatographie wurden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck, Darmstadt) und Benzol/Ethylacetat/Methanol (5 + 4 + 1) als Fließmittel verwendet. Die Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel LiChroprep Si 60 (40-63 μ m) (Fa. Merck, Darmstadt) bei 0,5 bar und einer Flußrate von 4 ml/Minute. Detektion erfolgte bei 280 nm.

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien von Herrn Dr. J. Zak durchgeführt.

1-(3-Fluorphenyl)-2-(4-pyridazinyl)-ethen (**1c**).

Zu einer gerührten Lösung von 940 mg (10 mmole) 4-Methylpyridazin und 1240 mg (10 mmole) 3-Fluorbenzaldehyd in 10 ml Dimethylsulfoxid wurden unter Kühlung 3 ml 50% wäßrige Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt. Das Zweiphasen-Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß solange gerührt, bis im DC die Ausgangsprodukte nicht mehr nachzuweisen waren (4-6 Stunden) und hierauf mit 100 ml Eiswasser verdünnt. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank wurde abgesaugt, sorgfältig mit Wasser gewaschen und über Blaugel im Vakuum getrocknet. Zweimaliges Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran/Cyclohexan lieferte 1110 mg (55%) hellgelbe Kristalle; Schmelzpunkt und Analyse siehe Tabelle I, IR (Kaliumbromid): 1640 cm^{-1} (C=C), 980 cm^{-1} (C-H "out of plane"); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 9,35-9,10 (m, Pyridazin H-3, H-6, 2H), 7,55-6,80 (m, Pyridazin H-5, Phenyl-H, Ethen-H, 7H).

1-(4-Fluorphenyl)-2-(4-pyridazinyl)-ethen (**1d**).

Die Darstellung erfolgte wie bei **1c** beschrieben aus 4-Methylpyridazin und 4-Fluorbenzaldehyd. Das isolierte Produkt wurde durch präparative Schichtchromatographie (Zweifachentwicklung) gereinigt. Aus der Zone mit $R_f \sim 0,5$ (unter UV 366 nm blau, unter UV 254 nm violett fluoreszierend) wurden nach Elution mit Methanol, gefolgt von zweimaliger Kristallisation aus Tetrahydrofuran/Cyclohexan 500 mg (27%) hellgelbe Kristalle erhalten; Schmelzpunkt und Analyse siehe Tabelle I; IR (Kaliumbromid): 1638 cm^{-1} (C=C), 980 cm^{-1} (C-H "out of plane"); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 9,35-9,05 (m, Pyridazin H-3, H-6, 2H), 7,65-6,70 (m, Pyridazin H-5, Phenyl-H, Ethen-H, 7H).

1-(2-Bromphenyl)-2-(4-pyridazinyl)-ethen (**1h**).

Die Darstellung erfolgte wie bei **1c** beschrieben aus 4-Methylpyridazin und 2-Brombenzaldehyd. Das isolierte Produkt wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Dichlormethan/Ethylacetat (Gradientenelution: 9 + 1 \rightarrow 1 + 1) gereinigt. Man erhielt 385 mg (15%) farbloses Öl (nach Trocknen bei 10^{-2} mbar); Analyse siehe Tabelle I; IR (Kaliumbromid): 1625 cm^{-1} (C=C), 970 cm^{-1} (C-H "out of plane"); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 9,45-9,10 (m, Pyridazin H-3, H-6, 2H), 7,95-6,80 (m, Pyridazin H-5, Phenyl-H, Ethen-H, 7H).

1-(3-Bromphenyl)-2-(4-pyridazinyl)-ethen (**1i**).

Die Darstellung erfolgte wie bei **1c** beschrieben aus 4-Methylpyridazin und 3-Brombenzaldehyd. Die nach Absaugen resultierende Mutterlauge wurde mehrfach mit Benzol extrahiert, der Benzolextrakt durch Schütteln mit Wasser von Dimethylsulfoxid befreit, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene gebracht. Der mit dem anfangs

erhaltenen Niederschlag vereinigte Abdampfrückstand lieferte nach Kristallisation aus 96% Ethanol 640 mg (25%) farblose Kristalle; Schmelzpunkt und Analyse siehe Tabelle I; IR (Kaliumbromid): 1638 cm^{-1} (C=C), 975 cm^{-1} (C-H "out of plane"); $^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): δ (ppm) 9,33-9,14 (m, Pyridazin H-3, H-6, 2H), 7,71-6,87 (m, Pyridazin H-5, Phenyl-H, Ethen-H, 7H).

Gemäß IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren liegen die neuen Verbindungen **1c,d,h,i** in *trans*-Konfiguration vor. Im Bereich der Multipletts um 7 ppm ist in allen Fällen der Hochfeldteil des AB-Systems der Ethen-Protonen mit einer Kopplungskonstante $J = 17$ Hz deutlich von den übrigen Signalen separiert zu erkennen.

Das Massenspektrometer wurde vom österreichischen "Fond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung" zur Verfügung gestellt. Zu Dank sind wir auch der "Hochschuljubiläums-Stiftung der Stadt Wien" für Unterstützung verpflichtet. Fr. U. Burda und Fr. S. Zimmel danken wir für experimentelle Mitarbeit.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

[1] Auszugsweise vorgetragen bei der Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft. Innsbruck/Österreich 1982.

[2] Pyridazinderivate XVIII: G. Heinisch, I. Kirchner, I. Kurzmann, G. Lötsch und R. Waglechner, *Arch. Pharm.*, **316**, 508 (1983).

[3] F. Heresch, G. Allmaier und G. Heinisch, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 255 (1981).

[4] G. Heinisch und A. Mayrhofer, *Arch. Pharm.*, **313**, 53 (1980).

[5] G. Heinisch und A. Mayrhofer, *Sci. Pharm.*, **50**, 120 (1982).

[6] Bezüglich des Fragmentierungsverhaltens entsprechend substituierter Stilbenderivate vgl.: H. Güsten, L. Klasinc, V. Kramer und J. Marsel, *Org. Mass Spectrom.*, **8**, 323 (1974).

[7] Den Berechnungen für die Chlor- bzw. Bromverbindungen wurden die Summen der Isotopenpeak-Intensitäten (^{13}C -korrigiert) zugrunde gelegt.

[8] R. Johnstone und S. Ward, *J. Chem. Soc. C*, 1805 (1968).

[9] R. Johnstone und S. Ward, *ibid.*, 2540 (1968).

[10] H. Güsten, L. Klasinc, J. Marsel und D. Milivojevic, *Org. Mass Spectrom.*, **5**, 357 (1971).

[11] T. Bluhm, L. Klasinc, J. Knop, D. Maric und D. Srzic, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **47**, 443 (1983); und dort zitierte Literatur.

[12] J. Eland und C. Danby, *J. Chem. Soc.*, 5935 (1965).

[13] R. Woodward und R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2511 (1965).

English Summary.

The electron impact mass spectra of eighteen fluoro, chloro and bromo derivatives of 3- and 4- styrylpyridazine are discussed. The fragmentation pattern of these compounds is strongly influenced by the position of the nitrogen atoms relative to the ethenylidene bridge. By means of mass spectrometry a differentiation of isomeric 3-pyridazinyl- and 4-pyridazinyl derivatives is possible. 3-Styrylpyridazines bearing a halogen atom in the *ortho*-position can be differentiated from *meta*- and *para*-isomers on the basis of the intensity ratio of $[\text{M}-1]^+$ - / $[\text{M}-\text{X}]^+$ - ions.