

Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 26. Mitt.:

Synthese und homolytische Methylierung von
s-Triazolo[4,3-*b*]pyridazinen

Von

M. Japelj, B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 18. Januar 1969)

Es wird über die Synthese von verschiedenen methylsubstituierten *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazinen berichtet. Außerdem wurden *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin und seine 7-Methyl- und 6-Chlor-Derivate der homolytischen Methylierung unterworfen, die Reaktionsgemische gaschromatographisch auf einzelne Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazine aufgetrennt und die Verbindungen identifiziert.

Syntheses of Pyridazines, XXVI: Synthesis and Homolytic Methylation of s-Triazolo[4.3-b]pyridazines

The syntheses of some methyl substituted *s*-triazolo[4.3-*b*]pyridazines are reported. *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazine and its 7-methyl and 6-chloro analogs were submitted to homolytic methylations and the obtained reaction mixtures were separated by gas chromatography into particular components which were then identified.

Im Rahmen unserer Arbeiten über die Synthesen von Azolo- und Azinopyridazinen mit einem Stickstoffatom im Brückenkopf haben wir neulich auch über die homolytische Methylierung von Imidazo[1,2-*b*]pyridazinen berichtet¹. Um die Kenntnis der Chemie der *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine zu erweitern, schien es wünschenswert, unsere bis-

¹ A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, Tetrahedron [London] **24**, 2623 (1968).

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten von Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazinen

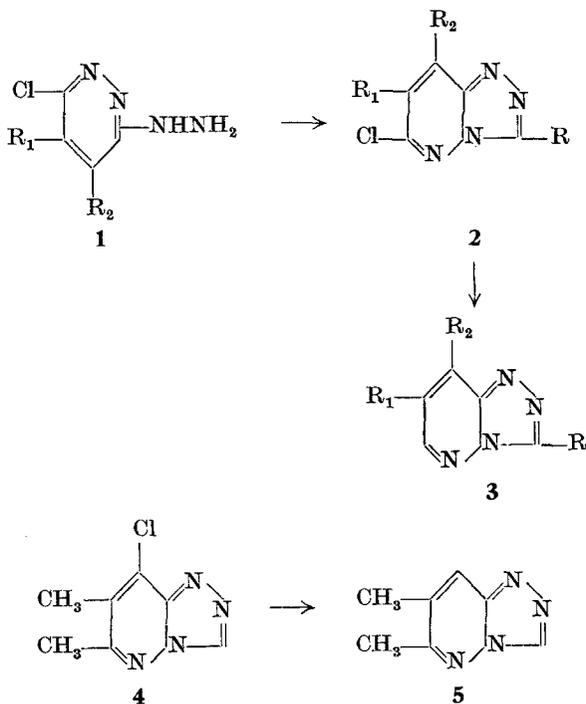
Methylgruppen in Stellung	H ₃	H ₆	H ₇	H ₈	3-CH ₃	6-CH ₃	7-CH ₃	8-CH ₃	J ₆₇	J ₇₈	J ₆₈
—	0,85 (s)	1,60 (q)	2,83 (q)	1,80 (q)					4,5	9,5	2
3		1,55 (q)	2,86 (q)	1,88 (q)	7,13 (s)				4,5	9,5	2
6	1,03 (d)		3,00 (d)	1,99 (q)		7,39 (s)				9,5	J ₃₈ = 1
7	0,95 (s)	1,75 (d)	3,02 (q)	2,15 (q)			7,53 (d)				2
8	0,89 (s)	1,69 (d)	3,02 (q)					7,25 (d)	4,5		J _{7-CH₃, H₈} = 1,2 J _{8-CH₃, H₇} = 1,2
3,6			3,00 (d)	2,05 (d)	7,21 (s)	7,39 (s)				9,5	
3,7		1,80 (d)		2,21 (q)	7,20 (s)		7,55 (d)				2
3,8		1,68 (d)	3,05 (q)		7,19 (s)			7,26 (d)	4,5		J _{8-CH₃, H₈} = 1
6,7	1,81 (s)			2,39 (d)		7,44 (s)	7,60 (d)				J _{7-CH₃, H₈} = 1,2

Methylgruppen in Stellung	H ₃	H ₆	H ₇	H ₈	3-CH ₃	6-CH ₃	7-CH ₃	8-CH ₃	J ₆₇	J ₇₈	J ₆₈
6,8	1,81 (s)		3,15 (d)			7,43 (s)		7,31 (d)			$J_{8-CH_3, H_7} = 1,2$
7,8	1,80 (s)	2,25 (s)					7,60 (s)	7,34 (s)			
3; 6-Chlor			2,90 (d)	1,90 (d)	7,19 (s)					9,5	
3,7,8		2,22 (s)			7,23 (s)		7,63 (d)	7,35 (d)			$J_{7-CH_3, 8-CH_3} = 1$
6,7,8	1,06 (s)					7,46 (s)	7,70 (d)	7,34 (d)			$J_{7-CH_3, 8-CH_3} = 1$
3,7; 6-Chlor				2,12 (d)	7,19 (s)		7,50 (d)				$J_{7-CH_3, 8-CH_3} = 1,2$
7,8; 6-Chlor	0,96 (s)						7,53 (d)	7,24 (d)			$J_{7-CH_3, 8-CH_3} = 1$
3,7,8; 6-Chlor					7,21 (s)		7,56 (d)	7,22 (d)			$J_{7-CH_3, 8-CH_3} = 1$

Lösungsmittel: CCl₄; s = Singlett; d = Dublett; q = Quartett.

herigen Untersuchungen auf diesem Gebiet²⁻¹⁰ auch in dieser Richtung fortzusetzen.

Die Synthese verschiedener Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazine (3) erfolgte aus den entsprechenden 6-Chlor-3-hydrazinopyridazinen (1) und Ameisensäure (R = H), bzw. Essigsäureanhydrid (R = CH₃) über die Chlorverbindungen 2, die durch katalytische Hydrogenolyse in 3 übergeführt wurden. Unser 6-Chlor-3,8-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin unterscheidet sich zwar im Schmp. wesentlich von der Verbindung, die *Takahayashi*¹¹ beschrieben hat, jedoch ist die Struktur unserer Verbin-



² A. Pollak und M. Tišler, Tetrahedron [London] **22**, 2073 (1966).

³ B. Stanovnik, A. Krbavčič und M. Tišler, J. Org. Chem. **32**, 1139 (1967).

⁴ A. Kovačič, B. Stanovnik und M. Tišler, J. Heterocycl. Chem. **5**, 351 (1968).

⁵ B. Stanovnik, M. Tišler und P. Škufca, J. Org. Chem. **33**, 2910 (1968).

⁶ A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, J. Heterocycl. Chem. **5**, 513 (1968).

⁷ A. Krbavčič, B. Stanovnik und M. Tišler, Croat. Chem. Acta **40**, 181 (1968).

⁸ B. Stanovnik und M. Tišler, Chimia [Aarau] **22**, 141 (1968).

⁹ A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem. **97**, 1523 (1966).

¹⁰ B. Stanovnik und M. Tišler, Tetrahedron [London] **23**, 387 (1967).

¹¹ N. Takahayashi, J. Pharm. Soc. Japan **75**, 1242 (1955); Chem. Abstr. **50**, 8655 (1956).

dung an Hand des NMR-Spektrums eindeutig bewiesen. Da *Takahayashi* die Ausgangssubstanz als 3-Chlor-6-hydrazino-4-(oder 5-)methylpyridazin formulierte und da die isomere 6-Chlor-3,7-dimethyl-Verbindung auch von ihm beschrieben wurde¹², ist die Struktur seines als 6-Chlor-3,8-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin bezeichneten Produktes fraglich.

Ähnlich wie Enthaloxygenierung der 6-Chlor-Verbindungen gelang auch die Umsetzung von 8-Chlor-6,7-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (4) zu 6,7-Dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (5).

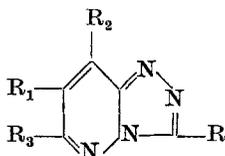
Die NMR-Spektren, die von verschiedenen Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazinen aufgenommen wurden, sind in Übereinstimmung mit den von uns angenommenen Strukturen dieser 10 π -Elektronen enthaltenden heteroaromatischen Systeme. Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der einzelnen Verbindungen sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Die homolytische Methylierung von *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin erfolgte mit Diacetylperoxid, und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde gaschromatographisch in die einzelnen Methyl-Isomeren getrennt. Diese wurden durch Vergleich der Retentionszeiten der einzelnen Isomeren in künstlich bereiteten Gemischen sowie an Hand der NMR-Spektren identifiziert. Die ermittelten Retentionszeiten sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Bei Anwendung eines zehnfachen Überschusses von Diacetylperoxid bestand das Reaktionsgemisch aus 8-Methyl-, 7-Methyl-, 3,7-Dimethyl-, 6,8-Dimethyl-, 7,8-Dimethyl- und 6,7,8-Trimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin im Verhältnis 1 : 1,22 : 1,35 : 4,05 : 2,30. Um zu ermitteln, in welcher Stellung das heterocyclische Molekül zuerst angegriffen wird und um eventuell den weiteren Reaktionsverlauf deuten zu können, wurde die homolytische Methylierung mit geringeren Mengen Diacetylperoxid untersucht. Beim Mengenverhältnis Diacetylperoxid : *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin 5 : 1 wurden folgende Verbindungen im Reaktionsprodukt identifiziert: das 7,8-Dimethylderivat, unverändertes *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin und das 8-Methyl- sowie das 6,8-Dimethylderivat im Verhältnis 1 : 1,25 : 1,57 : 1,76. Eine große Menge der unveränderten Stammverbindung konnten wir beim Mengenverhältnis 1 : 1 beobachten, wobei nur 8-Methyl- und 6,8-Dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin neben der Stammverbindung im Verhältnis 1 : 1,44 : 7,7 identifiziert werden konnten.

Daß es sich also um einen primären Angriff auf die Stellung 8 handelt, konnte auch durch einen Versuch mit 7-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin bestätigt werden, wobei bei einem Mengenverhältnis der Reaktanten von 10 : 1 nur die Ausgangssubstanz und 7,8-Dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]-

¹² N. *Takahayashi*, Pharm. Bull. [Tokyo] 5, 229 (1957); Chem. Abstr. 52, 6359 (1958).

Tabelle 2. Retentionszeiten von *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazinen

R	R ₁	R ₂	R ₃	Retentionszeiten (sek.)
H	H	H	H	155
Methyl	H	H	H	167
H	H	H	Methyl	196
H	Methyl	H	H	248
H	H	Methyl	H	132
H	Methyl	H	Methyl	428
H	Methyl	Methyl	H	265
Methyl	Methyl	H	H	353
Methyl	H	Methyl	H	170
H	H	Methyl	Methyl	179
H	Methyl	Methyl	Methyl	450
Methyl	Methyl	Methyl	H	259
H	H	H	Chlor	245
Methyl	H	H	Chlor	265
H	Methyl	H	Chlor	425
H	H	Methyl	Chlor	220
Methyl	Methyl	H	Chlor	486
Methyl	H	Methyl	Chlor	249
Methyl	Methyl	Methyl	Chlor	555
H	Methyl	Methyl	Chlor	454

pyridazin im Verhältnis 1 : 3,16 nachgewiesen werden konnten. Im Falle des *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazins kann man also von einer Positionsselektivität für homolytische Methylierung in der Reihenfolge 8 > 6 > 7 sprechen.

Obwohl beim Imidazo[1,2-*b*]pyridazin keine homolytische Methylierung am Imidazol-Ring beobachtet wurde¹, entstand beim *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin eine gewisse Menge des 3,7-Dimethyl-Isomeren. Die Reaktion am Triazol-Ring scheint im Falle des 6-Chlor-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazins erleichtert zu sein, da beim Mengenverhältnis der Reaktanten 10 : 1 6-Chlor-7,8-dimethyl-, 6-Chlor-8-methyl- und 6-Chlor-3-methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin im Verhältnis 1 : 1,07 : 1,78 entstehen.

Die bevorzugte homolytische Methylierung in Stellung 8 ist vergleichbar mit derselben Selektivität am Imidazo[1,2-*b*]pyridazin¹ und mit der *para*-Substitution bei der homolytischen Phenylierung von Pyridazin selbst¹³.

¹³ C. M. Atkinson und C. J. Sharpe, J. Chem. Soc. [London] 1959, 3040.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach *Boëtius* bestimmt und sind korrigiert. Die NMR-Spektren wurden als Lösungen in CDCl_3 mit Hilfe eines Varian-A-60-Apparates aufgenommen (*TMS* als interner Standard).

Ausgangsmaterialien: Die Darstellung von *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin erfolgte nach dem Verfahren von *Takahayashi*¹⁴; Schmp. 158° (Lit.¹⁴ gibt Schmp. 134° an). Auch die Synthesen von 6-Methyl-¹⁵, 6,8-Dimethyl-^{16, 17}, 3,6-Dimethyl-¹⁸ und 6,7,8-Trimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin^{16, 17} wurden nach bereits beschriebenen Verfahren durchgeführt.

1. 6-Chlor-4,5-dimethyl-3-hydrazinopyridazin (1, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$)

Ein Gemisch aus 7 g 3,6-Dichlor-4,5-dimethylpyridazin¹⁹, 20 g 80proz. Hydrazinhydrat und 50 ml *n*-Butanol wurde 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde filtriert und mit 15 ml eiskalten Wasser gewaschen. Schmp. (aus *n*-Butanol) 204—205°, Ausb. 4,1 g (60% d. Th.).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_4$. Ber. C 41,75, H 5,25, N 32,45.
Gef. C 41,67, H 5,26, N 32,07.

2. 6-Chlor-7,8-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2, R = H, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$)

1,72 g der obigen Verbindung wurden mit 2,5 g 100proz. HCOOH 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vak. bis zur Trockne eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurden 1,3 g (63% d. Th.) der reinen Substanz, Schmp. 121—122°, erhalten.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_4$. Ber. C 46,05, H 3,87, N 30,68.
Gef. C 46,28, H 4,28, N 30,45.

3. 6-Chlor-3,7,8-trimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2, R = $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$)

Ein Gemisch aus 1,72 g 6-Chlor-4,5-dimethyl-3-hydrazinopyridazin (1, $R_1 = R_2 = \text{Me}$) und 4 ml Essigsäureanhydrid wurde 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit 2,3 ml Wasser verdünnt und nach Abkühlen vorsichtig mit 20proz. wäßr. NaOH bis zum pH 9 versetzt; dann wurde 3mal mit je 25 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über CaCl_2 getrocknet, filtriert und im Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol/Petroläther (1 : 1, v/v) umkristallisiert. Schmp. 112—113°, Ausb. 1,0 g (51% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_4$. Ber. C 48,87, H 4,61, N 28,46.
Gef. C 48,66, H 4,94, N 28,01.

¹⁴ *N. Takahayashi*, J. Pharmac. Soc. Japan **76**, 765 (1965); Chem. Abstr. **51**, 1192 (1957).

¹⁵ *C. Bülow* und *K. Haas*, Ber. dtsh. Chem. Ges. **43**, 1975 (1910).

¹⁶ *H. G. O. Becker* und *H. Böttcher*, Wiss. Z. d. Techn. Hochsch. f. Chemie „Carl Schorlemmer“ [Leuna-Merseburg] **8**, 122 (1966).

¹⁷ *C. Bülow* und *F. Weber*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2208 (1909).

¹⁸ Brit. Pat. 839 020; Chem. Abstr. **55**, 2323 (1961).

¹⁹ *R. H. Horning* und *E. D. Amstutz*, J. Org. Chem. **20**, 707 (1955).

4. 6-Chlor-3,7-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2, R = R₁ = CH₃, R₂ = H)

11 g 3-Hydrazino-5-methylpyridazin wurden mit 24 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 14 ml Wasser versetzt und danach analog 3. aufgearbeitet. Zur Extraktion brauchte man 3mal je 80 ml CHCl₃. Schmp. aus Äthanol 183—184° (Lit.¹²: Schmp. 180°), Ausb. 7,1 g (56% d. Th.).

C₇H₇ClN₄. Ber. C 46,05, H 3,87, N 30,68.

Gef. C 46,22, H 4,04, N 30,92.

5. 6-Chlor-3,8-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2, R = R₂ = CH₃, R₁ = H)

Analog 4. aus 5,3 g 6-Chlor-3-hydrazino-4-methylpyridazin²⁰ und 12 ml Essigsäureanhydrid. Das Rohprodukt war nach Waschen mit 15 ml Eiswasser genügend rein; Ausb. 4,9 g (80% d. Th.), Schmp. 170—171°.

C₇H₇ClN₄. Ber. C 46,05, H 3,87, N 30,68.

Gef. C 46,16, H 4,05, N 30,77.

6. 3-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (3, R = CH₃, R₁ = R₂ = H)

Eine Lösung von 16,9 g 6-Chlor-3-methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2, R = CH₃, R₁ = R₂ = H) in 400 ml absol. Methanol wurde mit 25 ml konz. wäßr. NH₃ versetzt. Nach Zugabe von 3,5 g 5proz. Pd/C wurde das Reaktionsgemisch in H₂-Atmosphäre bei Zimmertemp. gerührt. Nach Aufnahme der ber. Menge H₂ wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vak. bei 40° entfernt. Der trockene Rückstand wurde in 30 ml Wasser gelöst und mit 20proz. NaOH bis zum pH 9 versetzt; nach Extraktion mit 3mal je 30 ml CHCl₃ wurden die vereinigten Extrakte über CaCl₂ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck eingedampft. Nach Umkristallisation aus Toluol/*n*-Hexan (1 : 1, v/v) hatte die analysenreine Verbindung einen Schmp. von 148—149°; Ausb. 10,5 g (62% d. Th.).

C₆H₆N₄. Ber. C 53,73, H 4,51, N 41,77.

Gef. C 53,52, H 4,80, N 41,84.

7. 7-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (3, R = R₂ = H, R₁ = CH₃)

In eine Lösung von 8,5 g 6-Chlor-7-methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin²⁰ in 200 ml absol. Methanol wurden 2,2 g 5proz. Pd/C und 10 ml konz. NH₃ eingetragen. Nach der Hydrierung und Aufarbeitung, wie unter 6. beschrieben, kristallisierten wir den Rückstand aus Äthanol um; Schmp. 168—169°, Ausb. 3,9 g (58% d. Th.).

C₆H₆N₄. Ber. C 53,73, H 4,51, N 41,77.

Gef. C 54,14, H 4,61, N 41,73.

8. 8-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (3, R = R₁ = H, R₂ = CH₃)

Diese Verbindung wurde wie unter 6. beschrieben durch Enthalogenieierung hergestellt. Folgende Mengen wurden angewendet: 5,2 g 6-Chlor-8-methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin²⁰, gelöst in 150 ml absol. Methanol, 3 ml konz. NH₃,

²⁰ S. Linholter und R. Rosenørn, Acta Chem. Scand. **16**, 2389 (1962).

1,4 g 5proz. Pd/C; Extraktion mit 3mal je 15 ml CHCl₃. Ausb. 2,2 g (53% d. Th.), Schmp. (aus Äthanol) 126—127°.

C₆H₆N₄. Ber. C 53,73, H 4,51, N 41,77.
Gef. C 53,69, H 4,56, N 41,65.

9. *3,7-Dimethyl-s-triazolo[4,3-b]pyridazin* (3, R = R₁ = CH₃, R₂ = H)

Analog 6. wurden 1,8 g 6-Chlor-3,7-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin in 100 ml absol. Methanol und 1,9 g konz. NH₃ mit 1 g 5proz. Pd/C hydriert und 3mal mit je 10 ml CHCl₃ extrahiert; Schmp. aus Essigester: 138—141°, Ausb. 0,9 g (61% d. Th.).

C₇H₈N₄. Ber. C 56,74, H 5,44, N 37,82.
Gef. C 56,81, H 5,44, N 37,61.

10. *3,8-Dimethyl-s-triazolo[4,3-b]pyridazin* (3, R = R₂ = CH₃, R₁ = H)

Analog 6. wurden 3,6 g 6-Chlor-3,8-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin in 100 ml absol. Methanol und 2 ml konz. NH₃ mit 1,5 g Katalysator hydriert; Extraktion mit 3mal je 15 ml CHCl₃. Schmp. (aus Essigester): 130—132°, Ausb. 1,7 g (57% d. Th.).

C₇H₈N₄. Ber. C 56,74, H 5,44, N 37,82.
Gef. C 56,97, H 5,44, N 37,71.

11. *6,7-Dimethyl-s-triazolo[4,3-b]pyridazin* (5)

Der Vorschrift sub 6. folgend wurden 3 g 8-Chlor-6,7-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (4)²¹ in 100 ml absol. Methanol und 2 ml konz. NH₃ mit 1 g Katalysator hydriert und 3mal mit je 25 ml CHCl₃ aufgenommen. Die reine Verbindung wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol erhalten, Schmp. 138—140°; Ausb. 1,5 g (61% d. Th.).

C₇H₈N₄. Ber. C 56,74, H 5,44, N 37,82.
Gef. C 56,97, H 5,43, N 37,83.

12. *7,8-Dimethyl-s-triazolo[4,3-b]pyridazin* (3, R = H, R₁ = R₂ = CH₃)

Nach 6. aus 1,5 g 6-Chlor-7,8-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin, 60 ml absol. Methanol, 2 ml konz. NH₃ mittels 1 g Katalysator. Nach Extraktion (mit 3mal je 10 ml CHCl₃) und Eindampfen der getrockneten Lösung wurde aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 204—205°, Ausb. 1,0 g.

C₇H₈N₄. Ber. C 56,74, H 5,44, N 37,82.
Gef. C 56,45, H 5,53, N 37,50.

13. *Homolytische Methylierung von s-Triazolo[4,3-b]pyridazin*

a) Beim Mengenverhältnis Diacetylperoxid : *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin 10 : 1.

Eine aus Natriumperoxid (15 g) bereitete Lösung von Diacetylperoxid in Diäthyläther²² wurde bei 45° zu einer gerührten Lösung von 2 g *s*-Triazolo-

²¹ E. A. Steck und R. P. Brundage, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 6289 (1959).

²² D. A. Shirley, Preparation of Organic Intermediates, J. Wiley, New York, 1951, S. 1.

[4,3-*b*]pyridazin in 60 ml Eisessig während 2 Stdn. zugetropft. Gleichzeitig ging Diäthyläther aus dem Reaktionsgemisch am absteigenden Kühler über. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 3 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. auf etwa ein Drittel wurde der Rückstand mit 20proz. NaOH bis pH 9 versetzt und danach 5mal mit je 30 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, 2,1 g eines gelblichen Öles, wurde gaschromatographisch in die einzelnen Komponenten aufgetrennt.

b) Auf dieselbe Weise wurde noch die homolytische Methylierung von *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin bei Anwendung des Mengenverhältnisses 5 : 1 (1,8 g Rohprodukt) und 1 : 1 (1,8 g Rohprodukt) durchgeführt.

Auch 7-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2,48 g) und 6-Chlor-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (2,85 g) wurden bei einem Mengenverhältnis 10 : 1 nach obigen Verfahren methyliert und die Reaktionsprodukte dann gaschromatographisch bearbeitet.

14. Gaschromatographische Trennung der methylierten *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine

Zur gaschromatographischen Trennung benutzten wir einen Perkin-Elmer F-11 Gaschromatograph. Eine Glaskolonne (180 cm lang, 4 mm innerer Durchmesser) wurde mit Polypropylenglykoladipat (Reoplex 400; 18%) auf Chromosorb AW-DMCS (60—80 Maschen), imprägniert mit 1,5% Silicon SE-30, gefüllt und die Kolonne 3 Stdn. bei 175° vorkonditioniert. Als Trägergas wurde N₂ (35 ml/Min.) verwendet; eingespritzt wurde 1 µl einer aus 100 mg Reaktionsgemisch in 4 ml CHCl₃ bereiteten Lösung.

Von den einzelnen Verbindungen und künstlichen Gemischen wurden die Retentionszeiten bestimmt; die Zeiten sind aus Tab. 2 ersichtlich. Das Mengenverhältnis der einzelnen Methyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazine im Reaktionsgemisch wurde aus den Flächen der registrierten Kurven ermittelt.