

Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 31. Mitt.:

Über einige neue polycyclische Azolo- und Azinopyridazine¹

Von

B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 18. September 1969)

Synthesen von verschiedenen neuen polyazaheterocyclischen Systemen, wie 11*H*-Imidazo[1',2':2,3]pyridazino[6,1—*b*]chinazolin-11-on (3), 11*H*-*s*-Triazolo[4',3':2,3]pyridazino[6,1—*b*]chinazolin-11-on (4), der Isomeren 4*H*-Pyrido[2',3':4,5]pyridazino[6,1—*c*]-*as*-triazin (6) und 4*H*-Pyrido[3',2':4,5]pyridazino[6,1—*c*]-*as*-triazin (9), Pyrido[3',2':4,5]pyridazino[1,6—*b*]benzimidazol (14) sowie Pyrido[3',2':4,5]-*s*-triazolo[4',3':2,3]pyridazino[1,6—*a*]benzimidazol (15) werden beschrieben.

Syntheses of Pyridazines, XXXI: Some New Polycyclic Azolo and Azino-pyridazines

Syntheses of several new polyazaheterocyclic systems are described, i.e. 11*H*-Imidazo[1',2':2,3]pyridazino[6,1—*b*]quinazolin-11-one (3), 11*H*-*s*-Triazolo[4',3':2,3]pyridazino[6,1—*b*]quinazolin-11-one (4), the isomeric 4*H*-Pyrido[2',3':4,5]pyridazino[6,1—*c*]-*as*-triazine (6) and 4*H*-Pyrido[3',2':4,5]pyridazino[6,1—*c*]-*as*-triazine (9), Pyrido[3',2':4,5]pyridazino[1,6—*b*]benzimidazole (14) and Pyrido[3',2':4,5]-*s*-triazolo[4',3':2,3]pyridazino[1,6—*a*]benzimidazole (15).

Für das erste, von *Bogert* und *Beal*² im Jahre 1912 beschriebene Derivat des 10*H*-Pyridazino[6,1—*b*]chinazolins³ konnte später⁴ die Struktur nicht bestätigt werden. Einige weitere Verbindungen dieser Reihe wurden erst in letzten Jahren dargestellt⁴⁻⁸.

¹ Heterocyclen, 69. Mitt.

² *M. T. Bogert* und *G. D. Beal*, *J. Amer. Chem. Soc.* **34**, 516 (1912).

³ Ring Index, II. Ed., führt unter No. 3345 das System unter den Namen 10*H*-Pyridazo[3,2—*b*]quinazoline an, im Supplement II, S. 365, wurde aber der Name zu 10*H*-Pyridazino[6,1—*b*]quinazoline richtiggestellt.

⁴ *H. Beyer* und *C. E. Völcker*, *Chem. Ber.* **97**, 390 (1964).

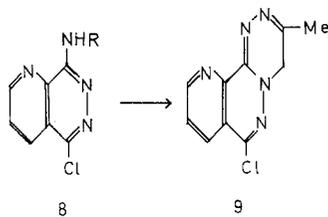
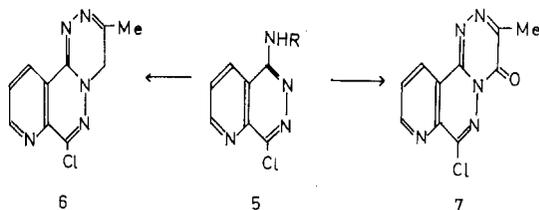
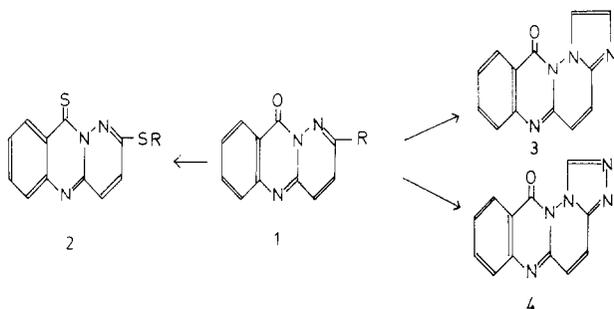
⁵ *T. Kuraishi* und *R. N. Castle*, *J. Heterocycl. Chem.* **1**, 42 (1964).

⁶ *H. Beyer* und *C. E. Völcker*, *Z. Chem.* **1**, 224 (1961).

⁷ *M. Yanai*, *T. Kinoshita*, *S. Nakashima* und *M. Nakamura*, *Yakugaku Zasshi* **85**, 339 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 5638 (1965).

⁸ *M. Yanai*, *T. Kinoshita* und *S. Takeda*, *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 972 (1968).

10*H*-Pyridazino[6,1-*b*]chinazolin-10-one sind leicht zugänglich durch Reaktion von verschiedenen 3-Chlorpyridazinen mit Anthranilsäure. Das Chloratom in der 2-Chlor-Verbindung (1, R = Cl) ist mit nucleophilen Reagentien austauschbar; mittels Kaliumhydrogensulfid-Lösung konnte daraus die entsprechende Thio-Verbindung (1, R = SH)⁹



hergestellt werden. Wenn man aber Phosphorpentasulfid in Pyridin verwendet, wird auch die 10-Ketogruppe, obwohl etwas schwieriger als beim

⁹ Einige in dieser Veröffentlichung beschriebene Verbindungen werden der Einfachheit halber als Mercapto- oder Hydroxy-Verbindungen bezeichnet, obwohl wahrscheinlich die Formulierung als cyclische Thioamide bzw. Amide als die zutreffendste erscheint.

4-Chinazolinon¹⁰, umgesetzt und man erhält die Dithio-Verbindung (2, R = H) in mäßiger Ausbeute. Im Infrarotspektrum der Verbindung 1 (R = SH) findet sich eine Carbonylbande bei 1715 cm⁻¹, welche beim analogen 10-Thion (2, R = H) nicht vorhanden ist. Wie berichtet¹¹, verändert sich die Carbonylfrequenz bei δ -Lactamen durch Ankondensieren eines anderen Ringes nicht wesentlich. Tatsächlich liegt die Carbonylabsorption der Pyridazino[6,1-*b*]chinazolin-10-one in der Nähe der bei 4-Chinazolinonen beobachteten Frequenz¹².

Aus der 2-Aminoverbindung (1, R = NH₂) gelang die Synthese eines ankondensierten Imidazolringes (3). Ähnliche Versuche zur Angliederung eines *s*-Triazolringes gelangen nur mit Orthoameisensäuretriäthylester und Diäthoxyessigsäuremethylester unter Bildung von 4. Mit Ameisensäure wurde dagegen nur die formylierte Verbindung (1, R = -NHCHO) erhalten.

Auf der Basis des Pyrido[2,3-*d*]pyridazins wurden kürzlich einige polyazaheterocyclische Verbindungen dargestellt^{13, 14} und da vor kurzem Synthesen des bisher nicht bekannten Pyridazino[6,1-*c*]-*as*-triazins erarbeitet worden waren¹⁵, schien es wünschenswert, solche Versuche auch auf Pyrido[2,3-*d*]pyridazine auszudehnen. Die beiden isomeren 8-Chlor-5-hydrazino- und 5-Chlor-8-hydrazinopyrido[2,3-*d*]pyridazine reagierten zwar mit Glyoxylsäure zu den entsprechenden Carboxymethylen-Verbindungen (5, 8, R = -N=CHCOOH), die aber unter den verschiedensten Bedingungen nicht zum Ringschluß gebracht werden konnten. Nur die Reaktion mit Bromaceton führte zu den tricyclischen Verbindungen (6, 9) die in Form ihrer Salze isoliert wurden.

Das Kondensationsprodukt [5, R = -N=C(CH₃)-COOCH₃] konnte analog aus 8-Chlor-5-hydrazino-pyrido[2,3-*d*]pyridazin mit Brenztraubensäuremethylester durch Erhitzen in Polyphosphorsäure in mäßiger Ausbeute in 7 umgewandelt werden.

Anstatt mit einer Estergruppe wurden dann Versuche zur Bildung des ankondensierten *s*-Triazinringes mit einem eine Carbonylgruppe enthaltenden Zwischenprodukt ausgeführt; dabei konnte aber z. B. aus 3-(α -Acetyläthylidenhydrazino)-6-chlorpyridazin (10, R = COCH₃) die erwartete Pyridazino[6,1-*c*]-5-*as*-triazinium-Verbindung unter den üblichen Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden.

¹⁰ D. J. Fry, J. D. Kendall und A. J. Morgan, J. Chem. Soc. [London] **1960**, 5062.

¹¹ O. E. Edwards und T. Singh, Canad. J. Chem. **32**, 683 (1954).

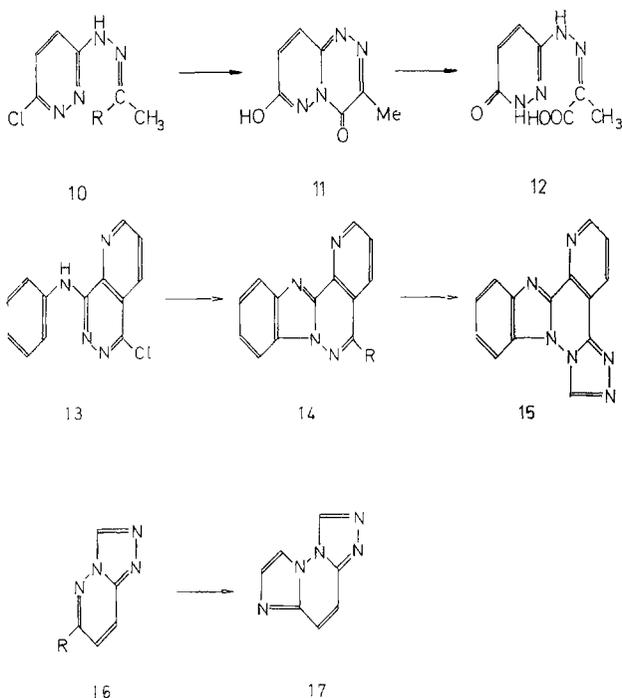
¹² H. Culbertson, J. C. Decius und B. E. Christensen, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4834 (1952).

¹³ B. Stanovnik, A. Kravčić und M. Tišler, J. Org. Chem. **32**, 1139 (1967).

¹⁴ A. Kravčić, B. Stanovnik und M. Tišler, Croat. Chem. Acta **40**, 181 (1968).

¹⁵ B. Stanovnik und M. Tišler, J. Heterocycl. Chem. **6**, 413 (1969).

Weiter wurde bei Versuchen zur Darstellung von 7-Chlor-3-methylpyridazino[6,1-*c*]-*as*-triazin-4-on¹⁵ unter etwas veränderten Bedingungen beobachtet, daß, wenn man beim Neutralisieren des Reaktionsgemisches die Temperatur auf Raumtemperatur oder höher steigen läßt,



das Chloratom abhydrolysiert wird; man erhält die 7-Hydroxyverbindung (**11**) in guter Ausbeute. Bei der üblichen Reaktion mit Phosphoroxchlorid, die zu der entsprechenden Chlorverbindung führen sollte, konnten nur Polymerisationsprodukte erhalten werden. Das bicyclische System erwies sich als leicht aufspaltbar, und mit verdünnter Salzsäure oder Natronlauge wurde aus **11** das entsprechende Pyridazinon **12** erhalten. Saure Hydrolyse des 7-Chloranalogen führte in ähnlicher Weise zu dem schon früher beschriebenen¹⁵ 3-(α -Carboxyäthylidenhydrazino)-6-chlorpyridazin, wobei also kein Halogenaustausch stattgefunden hat.

Es wurde weiter gefunden, daß Oxydation von 8-Anilino-5-chlorpyrido[2,3-*d*]pyridazin (**13**) mit Bleitetraacetat in sehr guter Ausbeute zu einem neuen heteroaromatischen System, dem 5-Chlorpyrido[3',2':4,5]pyridazino[1,6-*a*]benzimidazol (**14**, R = Cl) führt. Eine Ringverknüpfung mit dem Pyridinring-Stickstoff ist aus strukturellen Gründen nicht möglich; die Konstitution der Verbindung **14** (R = Cl) konnte mit Hilfe des NMR-Spektrums sichergestellt werden. Bei der isomeren

Verbindung, d. i. 5-Anilino-8-chlorpyrido[2,3-*d*]pyridazin (**5**, R = H) gelang eine ähnliche Cyclisation nicht; möglicherweise läuft die Reaktion über einen Bleisalz—Pyridinringstickstoff-komplex ab.

Das 5-Chloratom der Verbindung **14** zeigte eine mit aktivierten Halopyridazinen, z. B. mit 3,6-Dichlorpyridazinen, vergleichbare Reaktivität¹⁶ und konnte durch nucleophile Agentien ausgetauscht werden. Aus der so erhaltenen Hydrazino-Verbindung (**14**, R = NHNH₂) konnte die pentacyclische Verbindung **15** durch Ankondensieren des Triazolringes bereitet werden.

Endlich sei noch über eine neue Methode zum Aufbau eines kondensierten Imidazolringes berichtet. In der Pyridazinreihe wurde bisher zur Ankondensierung des Imidazol-Ringes ausschließlich eine Amino-Gruppe mit α -halogenierten Ketoverbindungen umgesetzt¹⁷⁻¹⁹. Jetzt aber konnte die aus 6-Chlor-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin (**16**, R = Cl) und Aminoacetaldehyd-dimethylacetal bereitete Verbindung [**16**, R = —NHCH₂CH(OCH₃)₂] durch Erhitzen in Polyphosphorsäure leicht in das tricyclische Produkt **17** übergeführt werden, jedoch mit niedrigerer Ausbeute als beim früher beschriebenen Verfahren, wobei zuletzt die Bildung des ankondensierten Triazolringes erfolgt¹⁷.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt. Die IR-Spektren wurden auf einem Infracord Modell 137 Spektrophotometer und die NMR-Spektren mit Hilfe eines Jeol JNM-C-60HL-Apparates aufgenommen (*TMS* als interner Standard).

Ausgangsmaterialien: 8-Chlor-5-hydrazino- (**5**, R = NH₂) und 5-Chlor-8-hydrazino-pyrido[2,3-*d*]pyridazin (**8**, R = NH₂) wurden nach dem von *Nitta* und Mitarbeitern²⁰ beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Herstellung von 2-Chlorpyridazino[6,1-*b*]chinazolin-10-ons (**1**, R = Cl) erfolgte nach *Beyer* und *Völcker*⁴ aus 3,6-Dichlorpyridazin und Anthranilsäure; daraus wurde das 2-Hydrazino-Analog (**1**, R = NHNH₂) nach dem von *Yanai* und Mitarb.⁷ beschriebenen Verfahren dargestellt.

1. 2-Aminopyridazino[6,1-*b*]chinazolin-10-on (**1**, R = NH₂)

In einem Autoklav wurden zu 150 ml flüss. NH₃ portionsweise 23,1 g 2-Chlorpyridazino[6,1-*b*]chinazolin-10-on eingetragen. Danach wurde das Reaktionsgemisch 5 Stdn. auf 120° erhitzt, das NH₃ abgedampft und der Rückstand aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Es

¹⁶ *M. Tišler* und *B. Stanovnik*, in: *A. R. Katritzky* und *A. J. Boulton*, „Adv. in Heterocyclic Chemistry“, Vol. **9**, S. 211, Academic Press, 1968.

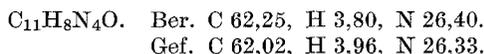
¹⁷ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* [London] **23**, 387 (1967).

¹⁸ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* [London] **23**, 2739 (1967).

¹⁹ *A. Pollak*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* [London] **24**, 2623 (1968).

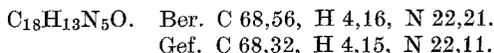
²⁰ *Y. Nitta*, *I. Matsura* und *F. Yoneda*, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 586 (1965).

wurden rotbraune Kristalle in 40proz. Ausbeute, Schmp. 312—315° (Lit. 7 308—309°) erhalten.



2. *Benzyliden-Derivat von 2-Hydrazinopyridazino[6,1—b]chinazolin-10-on*
(1, R = NHN=CHC₆H₅)

Zu einer Lösung von 0,45 g der Hydrazino-Verbindung (1, R = NHNH₂) in 50 ml Äthanol wurden einige Tropfen Eisessig und 0,21 g Benzaldehyd zugegeben, 30 Min. zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Nach dem Abkühlen wurden die Kristalle abfiltriert, mit etwas Äthanol gewaschen, in N,N-Dimethylformamid (*DMF*) gelöst und durch Ausfällen mit Toluol gereinigt. Schmp. 302—308°, Ausb. 85% d. Th.



Analog wurden noch folgende Verbindungen erhalten:

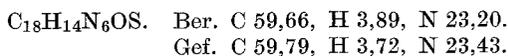
Das Äthyliden-Derivat (1, R = NHN=CHCH₃), Schmp. 267—270° (aus *DMF*).

Das Isopropyliden-Derivat [1, R = NHN=C(CH₃)₂], Schmp. 236—240° (aus *DMF*).

Das p-Nitrobenzyliden-Derivat [1, R = NHN=CH—C₆H₄—NO₂(p)], Schmp. über 300° (aus *DMF* und Toluol).

3. *2-(4'-Phenylthiosemicarbazido)pyridazino[6,1—b]chinazolin-10-on*
(1, R = NHNHCSNHC₆H₅)

1,13 g der Verbindung 1 (R = NHNH₂) wurden in 25 ml Äthanol bei 60° gelöst und mit 0,67 g Phenylisothiocyanat versetzt. Die Suspension wurde 5 Min. geschüttelt, filtriert und das Filtrat abgekühlt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und mit etwas Äthanol gewaschen. Schmp. 225—227°, Ausb. 30% d. Th.



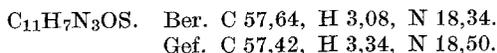
Nach analogen Verfahren wurden noch folgende Derivate hergestellt:

Das 2-[4'-(2"-Methylphenyl)thiosemicarbazido]-Derivat, Schmp. 226 bis 228°.

Das 2-[4'-(4"-Methylphenyl)thiosemicarbazido]-Derivat, Schmp. 235 bis 240°.

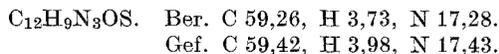
4. *2-Mercaptopyridazino[6,1—b]chinazolin-10-on* (1, R = SH)

In eine Lösung 1,3 g KOH in 100 ml Äthanol leitet man H₂S ungefähr 1 Stde. ein. Die so erhaltene KHS-Lösung wurde mit 4,64 g der 2-Chlor-Verbindung (1, R = Cl) während 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser versetzt und mit Eisessig angesäuert. Nach Stehen auf Eis wurde das Produkt abfiltriert, in 5proz. wäßr. NaHCO₃-Lösung gelöst, filtriert und das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Schmp. über 300°, Ausb. 74% d. Th. IR-Spektrum (Hexachlorbutadien): 1715 cm⁻¹ (CO).

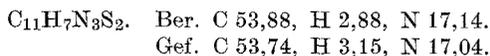


5. 2-Methylthiopyridazino[6,1-b]chinazolin-10-on (**1**, R = SCH₃)

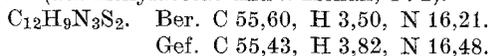
Die obige 2-Mercapto-Verbindung wurde wie üblich mit *MeJ* behandelt und das erhaltene Produkt durch Kristallisation aus Äthylacetat und *n*-Hexan (1 : 2) gereinigt. Schmp. 152—154°, Ausb. 41% d. Th.

6. 2-Mercaptopyridazino[6,1-b]chinazolin-10-thion (**2**, R = H)

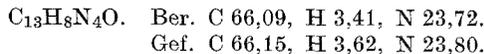
2,52 g **1** (R = Cl), 7,2 g P₄S₁₀ und 120 ml wasserfr. Pyridin wurden 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf 100 g Eis gegossen und danach 1 Stde. zum Sieden erhitzt und heiß filtriert; zum Filtrat wurden 100 ml Wasser zugefügt und das Produkt durch Ansäuern mit konz. HCl ausgefällt. Nach Eindampfen des Filtrates konnte noch eine kleine Menge des Produktes erhalten werden. Zur Reinigung löst man in heißer 5proz. wäbr. NaHCO₃-Lösung und fällt nach Zugabe von Aktivkohle und Filtration die Verbindung mit konz. HCl aus. Ausb. 18% d. Th. Die Substanz hat keinen definierten Schmp.; sie zersetzt sich langsam beim Erhitzen über 200°.

7. 2-Methylthiopyridazino[6,1-b]chinazolin-10-thion (**2**, R = CH₃)

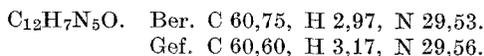
Analog der Verbindung **1** (R = *SMe*) dargestellt. Ausb. 35% d. Th., Schmp. 166—167° (aus Äthylacetat und *n*-Hexan, 1 : 2).

8. 11*H*-Imidazo[1',2' : 2,3]pyridazino[6,1-b]chinazolin-11-on (**3**)

Ein Gemisch aus 2,12 g **1** (R = NH₂), 50 ml Äthanol und 1,23 g Bromacetaldehyd wurde 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und aus dem Filtrat nach Eindampfen noch eine kleine Menge erhalten. Die Verbindung kann analysenrein durch Umkristallisieren aus Wasser oder durch Sublimation bei 180—190°/0,01 mm erhalten werden. Ausb. 20% d. Th., Schmp. 214—215°.

9. 11*H*-*s*-Triazolo[4',3' : 2,3]pyridazino[6,1-b]chinazolin-11-on (**4**)

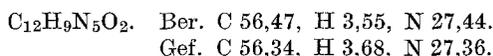
a) 0,45 g der 2-Hydrazino-Verbindung (**1**, R = NHNH₂) und 0,23 g Diäthoxyessigsäure-methylester wurden 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wurde durch Lösen in heißem *DMF* und Ausfällen mit Toluol gereinigt. Ausb. 54% d. Th., Schmp. über 300°.



b) Zu demselben Produkt kommt man auch unter Verwendung von Orthoameisensäure-triäthylester, es enthält aber in diesem Fall — wie festgestellt werden konnte — neben der tetracyclischen Verbindung **4** das Äthoxymethylen-Derivat (**1**, R = NHN=CHOEt).

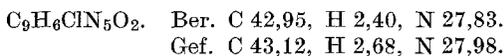
10. *2-Formylhydrazinopyridazino[6,1-b]chinazolin-10-on*
(1, R = NHNHCHO)

0,22 g 1 (R = NHNH₂) und 10 ml 80proz. Ameisensäure wurden unter Rückfluß 5 Stdn. erhitzt. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 62% d. Th., Schmp. 265—270° (Zers.).



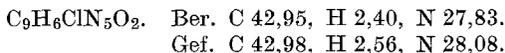
11. *5-Carboxymethylenhydrazino-8-chlorpyrido[2,3-d]pyridazin*
(5, R = —N=CHCOOH)

Eine Suspension von 1,95 g 5 (R = NH₂) in 25 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 1 g Glyoxylsäure in 5 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemp. 30 Min. gerührt, das Produkt abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 88% d. Th., Schmp. 205°.



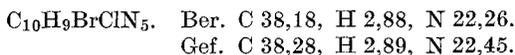
12. *8-Carboxymethylenhydrazino-5-chlorpyrido[2,3-d]pyridazin*
(8, R = —N=CHCOOH)

Der Vorschrift sub 11. folgend wurde die Verbindung aus 8 (R = NH₂) und Glyoxylsäure erhalten. Schmp. 185—186°.



13. *7-Chlor-3-methyl-4H-pyrido[2',3':4,5]pyridazino[6,1-c]-as-triazin-Hydrobromid (6)*

Ein Reaktionsgemisch aus 1,95 g 5 (R = NH₂), 20 ml Äthanol und 1,4 g Bromaceton wurde 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt und das Produkt danach abfiltriert. Die Verbindung schmilzt teilweise zwischen 200 und 203° und zersetzt sich.

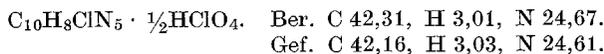


Mit 70proz. HClO₄ entsteht das in Wasser unlösliche *Perchlorat*, Schmp. 184—186° (Zers.).

14. *7-Chlor-3-methyl-4H-pyrido[3',2':4,5]pyridazino[6,1-c]-as-triazin-Hydrobromid (9)*

Die Synthese erfolgte nach dem sub 13. erwähnten Prinzip. Nach der beendeten Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der trockene, ölige Rückstand mit Äthylacetat digeriert bis zum Ausscheiden der Kristalle. Das Hydrobromid verkohlte, ohne zu schmelzen, zwischen 210 und 213°.

Mit 70proz. HClO₄ wurde es in das unlösliche *Perchlorat* übergeführt. Schmp. 195—198° (teilweises Schmelzen unter Zersetzung).



15. 5-(α -Carbomethoxyäthylidenhydrazino)-8-chlorpyrido[2,3-*d*]pyridazin
(5, R = —N=C(CH₃)—COOMe]

Zu einer Suspension von 1,95 g 5 (R = NH₂) in 25 ml Äthanol wurden 1,02 g Brenztraubensäure-methylester und 0,5 ml Eisessig zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt, auf 0° abgekühlt und die unveränderte Ausgangssubstanz abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vak. eingedampft; der Rückstand stellte das reine Produkt dar (53% d. Th.), Schmp. 168—170°.

C₁₁H₁₀ClN₅O₂. Ber. C 47,23, H 3,60, N 25,04.
Gef. C 47,05, H 4,21, N 25,22.

16. 7-Chlor-3-methyl-4*H*-pyrido[2',3':4,5]pyridazino[6,1-*c*]-as-triazin-4-on (7)

2,8 g der obigen Verbindung [5, R = —N=C(CH₃)—COOMe] wurden in 30 g Polyphosphorsäure unter Rühren 6 Stdn. auf 145° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde danach auf Eis gegossen, 30 g zerkleinertes Eis zugefügt und mit NaHCO₃ bis zum pH 4 abgestumpft. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol—DMF (2:3) umkristallisiert. Ausb. 0,8 g (32% d. Th.), Schmp. 305—308°.

C₁₀H₆ClN₅O. Ber. C 48,50, H 2,44, N 28,28.
Gef. C 48,23, H 2,62, N 28,07.

17. 3-(α -Acetyläthylidenhydrazino)-6-chlorpyridazin (10, R = COCH₃)

Zu einer Lösung von 2,88 g 6-Chlor-3-hydrazinopyridazin in 40 ml heißem Äthanol wurden 2 ml Eisessig und 1,72 g Diacetyl zugefügt und das Gemisch 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das nach Abkühlen ausgefallene Produkt wurde aus Äthanol und DMF umkristallisiert. Ausb. 1,8 g (42% d. Th.), Schmp. 204°.

C₈H₉ClN₄O. Ber. C 45,18, H 4,26, N 26,35.
Gef. C 45,28, H 4,47, N 26,53.

18. 7-Hydroxy-3-methylpyridazino[6,1-*c*]-as-triazin-4-on (11)

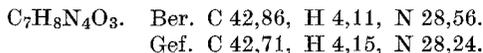
Ein Gemisch aus 2,42 g 3-(α -Carbäthoxyäthylidenhydrazino)-6-chlorpyridazin und 30 g Polyphosphorsäure wurde 1 Stde. auf 140° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, 100 g Eis zugefügt und mit NaHCO₃ langsam (90 Min.) bis zum pH 4 neutralisiert. Schon nach ungefähr 30 Min. erhöht sich die Temp. des Gemisches auf ungefähr 25°. Das rohe Produkt wurde in 77% Ausb. erhalten und ist praktisch reine Substanz. Zur Analyse wurde die Verbindung aus Äthanol—DMF (1:1) umkristallisiert. Schmp. 285—287°.

C₇H₆N₄O₂. Ber. C 47,19, H 3,40, N 31,45.
Gef. C 47,28, H 3,26, N 31,27.

19. Hydrolytische Aufspaltung von 7-Hydroxy-3-methylpyridazino[6,1-*c*]-as-triazin-4-on

0,5 g der Verbindung 11 wurden mit 5 ml 2*n*-HCl 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wurde 12 abfiltriert,

mit Wasser gewaschen und aus 2*n*-HCl umkristallisiert. Ausb. 74% d. Th., Schmp. 247—249°.



Anstatt mit Salzsäure kann man die Hydrolyse auch mit 2*n*-NaOH ausführen; dabei wurde dasselbe Produkt (**12**) erhalten.

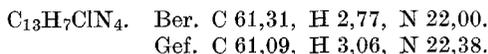
20. *Hydrolytische Aufspaltung von 7-Chlor-3-methylpyridazino[6,1-c]-as-triazin-4-on*

0,5 g 7-Chlor-3-methylpyridazino[6,1-c]-as-triazin-4-on¹⁵ wurde mit 4 ml Salzsäure (1 : 1) 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 59% d. Th. Schmp. 233—234°. Die Verbindung erwies sich als identisch mit dem aus 6-Chlor-3-hydrazinopyridazin und Brenztraubensäure erhaltenen Produkt¹⁵ (**10**, R = COOH).

21. *5-Chlorpyrido[3',2':4,5]pyridazino[1,6-a]benzimidazol (14, R = Cl)*

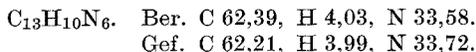
Eine Lösung von 2,56 g **13** in 10 ml Eisessig wurde unter Rühren mit 4,43 g Bleitetraacetat versetzt. Das nach kurzer Zeit ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und für analytische Zwecke durch Sublimation bei 200 bis 220°/0,1 mm gereinigt. Ausb. 2,2 g (86% d. Th.), Schmp. 257—258°.

NMR-Spektrum (in CDCl₃): τ = 0,78 (H₂, Quartett), 2,26 (H₃, Quartett), 1,50 (H₄, Quartett); J_{2,3} = 4,5 cps, J_{2,4} = 1,5 cps, J_{3,4} = 8,5 cps. Der benzenoide Teil zeigt ein typisches AA'-BB'-Spektrum (τ = 2,49, H_{9,10}, Multiplett)-Spektrum.

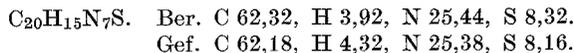


22. *5-Hydrazinopyrido[3',2':4,5]pyridazino[1,6-a]benzimidazol (14, R = NHNH₂)*

1,27 g der obigen 5-Chlor-Verbindung (**14**, R = Cl) wurde mit 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde das ausgeschiedene Produkt abfiltriert und zur Analyse aus DMF umkristallisiert. Ausb. 0,9 g (72% d. Th.), Schmp. 278—281°.



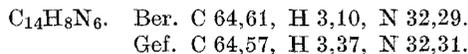
Mit Phenylisothiocyanat wurde das entsprechende 5-(4'-Phenylthiosemicarbazido)-Derivat (**14**, R = —NHNHCSNHC₆H₅) nach dem üblichen Verfahren bereitet. Schmp. 230—232° (aus der Schmelze schied sich eine feste Verbindung aus, die dann bei 280—285° schmolz).



23. *Pyrido[3',2':4,5]-s-triazolo[4',3':2,3]pyridazino[1,6-a]benzimidazol (15)*

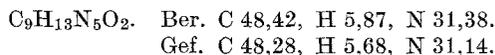
Eine Suspension von 70 mg **14** (R = NHNH₂) in Diäthoxyessigsäuremethylester (1 ml) wurde 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde

das Produkt abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Für analytische Zwecke wurde die Substanz durch Sublimation bei 280°/1 mm gereinigt. Schmp. 337—340° (langsame Zersetzung beim Erhitzen über 320°). Ausb. fast quantitativ.



24. 6-(1',1'-Dimethoxyäthylamino)-s-triazolo[4,3-b]pyridazin
[16, R = —NHCH₂CH(OCH₃)₂]

Ein Gemisch aus 1,54 g 6-Chlor-s-triazolo[4,3-b]pyridazin (16, R = Cl) und 3,15 g Aminoacetaldehyd-dimethylacetal wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 50 ml Äthylacetat eingerührt. Die ausgeschiedene ölige Masse wurde nach Erstarren abfiltriert und mit Äthylacetat gewaschen; Schmp. [aus Äthanol—Äthylacetat (1 : 2)]: 158°, Ausb. 76% d. Th.



25. Imidazo[1,2-b]-s-triazolo[3,4-f]pyridazin (17)

2,23 g der obigen Verbindung [16, R = —NHCH₂CH(OCH₃)₂] wurde in 22 g Polyphosphorsäure 2 Stdn. auf 120° erhitzt. Ins abgekühlte Reaktionsgemisch wurden 30 g Eis eingetragen und danach mit NaHCO₃ neutralisiert. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Ausb. des rohen Produktes war 19%, gereinigt wurde die Verbindung aber durch mehrfaches Umkristallisieren aus DMF unter Zusatz von Aktivkohle. Die reine Verbindung wurde durch das IR-Spektrum und den Mischschmp. mit der früher bereiteten Verbindung¹⁷ identifiziert.