

Deuteriumaustausch bei Azolopyridazinen

Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 40. Mitt.

Von

V. Pirc, B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 14. Dezember 1970)

Syntheses of Pyridazines, XL: Hydrogen—Deuterium Exchange in Some Azolopyridazines

Hydrogen-deuterium exchange reactions in some imidazo[1.2—*b*]-, *s*-triazolo[4.3—*b*]-, and tetrazolo[1.5—*b*]pyridazines under neutral, acid or base-catalyzed conditions are reported. The exchange rates and half-lives were determined by nmr-spectroscopy.

Es wird über den Deuteriumaustausch bei einigen Imidazo[1.2—*b*]-, *s*-Triazolo[4.3—*b*]- und Tetrazolo[1.5—*b*]pyridazinen unter neutralen, sauren und basischen Reaktionsbedingungen berichtet. Die Austauschgeschwindigkeiten und Halbwertszeiten wurden durch NMR-spektroskopische Messungen bestimmt.

Nachdem *Breslow*¹ die Deprotonierung an C-2 beim Thiamin als eine über ein stabilisiertes Ylid verlaufende Reaktion bezeichnet hat, stieg das Interesse an Deuteriumaustausch bei anderen heterocyclischen Systemen. So wurden verschiedene Fünfring-Heteroaromaten², Pyridine und ihre Benzologen³⁻⁵, Pyridazine^{3, 6}, Purine⁷ und einige bicyclische

¹ *R. Breslow*, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3719 (1958).

² *R. A. Olofson, J. M. Landesberg, K. N. Houk und J. S. Michelman*, *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 4265 (1966); *R. A. Olofson und J. M. Landesberg*, *l. c.* **88**, 4263 (1966); *R. A. Olofson, W. R. Thomson und J. S. Michelman*, *l. c.* **86**, 1865 (1964); *R. Breslow*, *l. c.* **79**, 1762 (1957); *W. Hafferl, R. Lundin und L. L. Ingraham*, *Biochem.* **2**, 1298 (1963); *P. Haake und W. B. Miller*, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 4044 (1963); *D. J. Brown und P. B. Ghosh*, *J. Chem. Soc. [London]* **B 1969**, 270; *H. Staab, M. T. Wu, A. Mannschreck und G. Schwalbach*, *Tetrahedron Letters* **1964**, 845; *P. Haake, L. P. Bausher und W. B. Miller*, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 1113 (1969); *R. A. Coburn, J. M. Landesberg, D. S. Kemp und R. A. Olofson*, *Tetrahedron* **26**, 685 (1970).

³ *Y. Kawazoe, M. Ohnishi und Y. Yoshioka*, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* **12**, 1384 (1964).

⁴ *Y. Kawazoe, M. Ohnishi und Y. Yoshioka*, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* **15**, 1225 (1967); *H. E. Dubb, M. Saunders und J. H. Wang*, *J. Amer. Chem.*

Systeme mit Brückenstickstoff⁸ kürzlich untersucht. Als Fortführung unserer Versuche in der Reihe der Azolopyridazine^{9, 10} berichten wir jetzt über Deuteriumaustausch unter neutralen, basen- und säurekatalysierten Versuchsbedingungen bei einigen Imidazo[1.2-*b*]-, *s*-Triazolo[4.3-*b*]- und Tetrazolo[1.5-*b*]pyridazinen. Die Positionen und Halbwertszeiten des Deuteriumaustausches wurden durch Messungen der Kernresonanz-Spektren verfolgt, da diese eine eindeutige Protonenzuordnung erlauben.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, konnte unter neutralen Versuchsbedingungen beim *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazin bei 95° nur H-3 ausgetauscht werden; an anderen Stellungen wurde keine Reaktion während 50 Stdn. beobachtet. Offenbar begünstigt beim Imidazo[1.2-*b*]pyridazin der Ersatz des Kohlenstoffs in 2-Stellung durch ein N-Atom die Deprotonierung, was auch bei der säure- und basenkatalysierten Reaktion zum Ausdruck kommt. Bei 7-Methyl- und 8-Methyl-*s*-triazolo[4.3-*b*]pyridazin haben die Methyl-Gruppen keinen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit; sie reagieren auch selber nicht.

Ein Mechanismus, der dem Weg der üblichen elektrophilen Substitution durch Additions—Eliminierungs-Reaktion entspricht und welcher für den elektrophilen Austausch des Wasserstoffatoms durch Deuterium als allgemein betrachtet wird¹¹, ist bei Azolopyridazinen nicht zutreffend, da hier zuerst ein Gleichgewicht zwischen der Base und

Soc. **80**, 1767 (1958); *A. San Dietro*, J. Biol. Chem. **217**, 589 (1955); *P. Beak* und *J. Bonham*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 3365 (1965); *A. R. Katritzky* und *B. J. Ridgwell*, J. Chem. Soc. [London] **1963**, 3753; *J. A. Zoltewicz* und *G. M. Kauffman*, J. Org. Chem. **34**, 1405 (1969); *N. N. Zatsepina*, *A. V. Kirova* und *I. F. Tupitsyn*, Reakts. Sposobnost Org. Soedin., Tartu Gos. Univ. **5**, 70 (1968); Chem. Abstr. **69**, 76469 (1968); *R. A. Abramovitch*, *G. M. Singer* und *A. R. Vinutha*, Chem. Commun. **1967**, 55; *J. A. Zoltewicz* und *C. L. Smith*, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 4766 (1966).

⁵ *P. Beak* und *E. McLeister Monroe*, J. Org. Chem. **34**, 589 (1969).

⁶ *Y. Kawazoe*, *Y. Yoshioka*, *M. Yamada* und *H. Igeta*, Chem. Pharm. Bull. [Tokyo] **15**, 2000 (1967).

⁷ *M. P. Schweizer*, *S. I. Chan*, *G. K. Helmkamp* und *P. O. Tso*, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 696 (1964); *F. Bullock* und *O. Jardetzky*, J. Org. Chem. **29**, 1988 (1964).

⁸ *W. W. Paudler* und *L. S. Helmick*, Chem. Commun. **1967**, 377; J. Org. Chem. **33**, 1087 (1968).

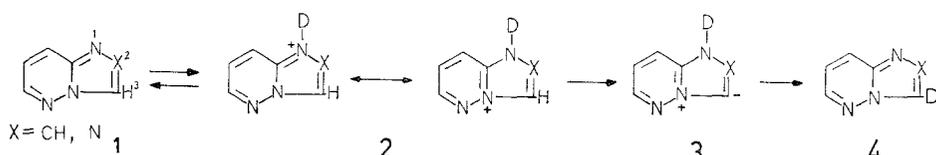
⁹ *M. Japelj*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, Mh. Chem. **100**, 671 (1969).

¹⁰ *A. Pollak* und *M. Tišler*, Tetrahedron **22**, 2073 (1966); *A. Pollak*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, J. Heterocycl. Chem. **5**, 513 (1968); J. Org. Chem. **35**, 2478 (1970); *A. Kovačič*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, J. Heterocycl. Chem. **5**, 351 (1968); *B. Stanovnik*, *M. Tišler*, *M. Ceglar* und *V. Bah*, J. Org. Chem. **35**, 1138 (1970).

¹¹ *L. J. Andrews* und *R. M. Keefer*, Molecular Complexes in Organic Chemistry, S. 160. San Francisco: Holden-Day. 1964.

konjugierten Säure bevorzugt ist. Auch die für Azolopyridazine¹² berechneten Elektronendichten sprechen gegen die obige Möglichkeit.

Infolgedessen muß man eine andere Reaktionsweise, die eine Protonierung—Deprotonierung beinhaltet, formulieren. Es ist naheliegend anzunehmen, daß der Austausch folgendermaßen verläuft:



In Übereinstimmung mit dieser Auffassung sind folgende Beobachtungen. Man erwartet, daß sich die unter Reaktionsbedingungen protonierte Base **2** schneller zu **3** deprotoniert und das ist auch der Fall [vgl. z. B. bei **1** ($\text{X} = \text{N}$) Austausch von H-3 in D_2O ($t_{1/2} = 8$ Min.) und in $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ ($t_{1/2} = 2$ Min.) bei 95°]. Eine gleiche Auswirkung der Reaktionsbeschleunigung kommt auch bei der quartären 1-Methyl-Verbindung (**2**, $\text{X} = \text{N}$, $\text{D} = \text{Me}$) zum Ausdruck, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu der Grundverbindung (**1**, $\text{X} = \text{N}$) unter neutralen Bedingungen um mehr als das Dreifache zunimmt. Daß aber auch hier die Einführung eines Stickstoffatoms in die 2-Stellung für die Beschleunigung des Austausches von Bedeutung ist, zeigen die Reaktionsgeschwindigkeiten des säurekatalysierten Austausches bei Imidazo[1.2-*b*]- und *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazin. Die sehr niedrige chemische Verschiebung von H-3 bei *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazin-1- oder -2-Methojodid¹² im Vergleich zu der entsprechenden Grundverbindung⁹ deutet darauf hin, daß es sich bei den quartären Verbindungen um ein ziemlich saures aromatisches Wasserstoffatom handelt. Das bestätigt auch die größere Geschwindigkeit des Deuteriumaustausches.

Analog dem obigen Mechanismus wurden kürzlich Ylide als Übergangszustand vorgeschlagen, um die leichte Austauschbarkeit von Wasserstoffatomen der C—H-Bindungen bei Pyridinen¹³, 4-Aminopyridinen¹⁴ und sogar 4-Pyrimidinonen¹⁵ zu erläutern, wobei bei den letztgenannten der Austausch auf Basis der Protonierung—Deprotonierung gedeutet wurde⁵.

¹² M. Japelj, B. Stanovnik und M. Tišler, J. Heterocycl. Chem. **6**, 559 (1969).

¹³ J. A. Zoltewicz und C. L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 3358 (1957).

¹⁴ J. A. Zoltewicz und J. D. Meyer, Tetrahedron Letters **1968**, 421.

¹⁵ G. E. Wright, L. Bauer und C. L. Bell, J. Heterocycl. Chem. **3**, 440 (1966).

Tabelle 1. Halbwertszeiten des Deuteriumaustausches von Azolopyridazinen

Verbindung	Austausch von	$t_{1/2}$ in D ₂ O		$t_{1/2}$ in D ₂ SO ₄ /D ₂ O		$t_{1/2}$ in NaOD/D ₂ O				
		30°	60°	95°	30°	60°	95°	30°	60°	95°
Imidazol[1,2- <i>b</i>]pyridazin	H-3			a						3.5 Min. ^c
	H-8									10 Stdn.
1-Methylimidazol[1,2- <i>b</i>]pyrid- aziniumjodid	H-2			a		a		1.5 Min.		d
	H-3			a		a		< 1 Min.		d
	H-6			a		a		e		14 Min.
	H-7			a		a		e		20 Min.
	H-8			a		a		16 Min.		d
<i>s</i> -Triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	H-3			8 Min.		2 Min.				< 1 Min.
	H-6			a		a				44 Min.
	H-7			a		a				8 Min.
	H-8			a		a				5 Min.
8-Methyl- <i>s</i> -triazolol[4,3- <i>b</i>]- pyridazin	H-3		42.5 Min. ^c			~ 2 Min.		< 2 Min.		< 1 Min.
	H-6					b				138 Min.
	H-7									338 Min.
7-Methyl- <i>s</i> -triazolol[4,3- <i>b</i>]- pyridazin	8-CH ₃									< 2 Min.
	H-3		41.5 Min. ^c			~ 2 Min.		< 1 Min.		d
	H-6					b				84 Min.
	7-CH ₃ H-8									18 Min. 22 Min.

1-Methyl- <i>s</i> -triazolo[4.3- <i>b</i>]- pyridaziniumjodid	H-3	2.5 Min. ^e	a	
1.8-Dimethyl- <i>s</i> -triazolo[4.3- <i>b</i>]- pyridaziniumjodid	H-3	~1 Min. ^f	e	d
	H-6			6 Min.
	H-7			4 Min.
8-CH ₃				d
	H-3	<1 Min. ^f	e	6 Min.
2.8-Dimethyl- <i>s</i> -triazolo[4.3- <i>b</i>]- pyridaziniumjodid	H-3	<1 Min. ^f	e	
8-Methyltetrazolo[1.5- <i>b</i>]- pyridazin	H-6	a	a	25 Min.
	H-7	a	a	51 Min.
	8-CH ₃	a	a	<2 Min.
6-Chlortetrazolo[1.5- <i>b</i>]- pyridazin	H-7	e	e	25 Stdn.
	H-8	e	e	185 Min.

^a Kein Austausch während 50 Stunden

^b Während 68 Stunden kein anderer Austausch bemerkbar

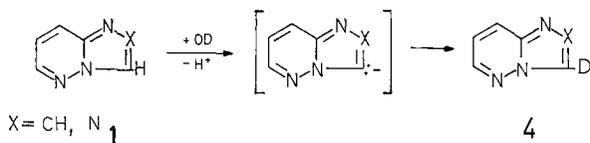
^c Während 50 Stunden kein anderer Austausch bemerkbar

^d Schon vollständig[•]ausgetauscht

^e Während 24 Stunden kein Austausch bemerkbar

^f Während 24 Stunden kein anderer Austausch bemerkbar

Azolopyridazine sind schwache Säuren (z. B. Imidazo[1.2-*b*]pyridazin, $pK_a = 4.4^{16}$; *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazin, $pK_a = 2.3$) und dementsprechend soll der Verlauf der Deuterierung als basenkatalysierte Reaktion von den bisher besprochenen Mechanismen völlig verschieden sein. Man erwartet nämlich einen direkten Angriff der Base, und der basenkatalysierte Austausch, dessen Geschwindigkeit pH-abhängig ist, kann, z. B. in 3-Stellung, folgendermaßen formuliert werden:



Am leichtesten verläuft die Reaktion in der 3-Stellung und weiter in der Reihenfolge H-8 > H-7 > H-6. Bei 8-Methyl-Analogen haben wir jedoch H-6 > H-7, was verständlich ist, wenn man den induktiven Einfluß der Methylgruppe in Betracht nimmt. Ähnliche Reaktivität zeigen auch die quartären Verbindungen (z. B. ist bei 1-Methylimidazo[1.2-*b*]pyridaziniumjodid die Reihenfolge: H-3 > H-2 > H-8 > H-6 > H-7).

Daß beim basenkatalysierten H—D-Austausch tatsächlich ein intermediäres Carbanion gebildet wird, konnte in der Pyridin-Reihe gezeigt werden¹⁷ und außerdem gehen in der Reihe der Diazine die Halbwertszeiten des durch Natriummethylat katalysierten Austausches in Deuteromethanol¹⁸ mit den vorausgesagten Stabilitäten der entsprechenden Carbanionen¹⁹ parallel.

Der Austausch der Wasserstoffatome der am Pyridazinring gebundenen Methylgruppen erfolgt relativ leicht, sofort nach dem Austausch an Stellung 3. Man erwartet, daß der basenkatalysierte Austausch von Wasserstoffatomen einer an einen heterocyclischen Ring mit Elektronenmangel gebundenen Methylgruppe leichter verlaufen wird als beim Toluol. Das durch Einwirkung der Base entstandene Carbanion, welches in der für die Reaktionsgeschwindigkeit maßgeblichen Stufe gebildet wird, sollte durch Delokalisierungsmöglichkeit der Ladung mehr oder weniger stabilisiert sein und dementsprechend die Austauschgeschwindigkeit beeinflussen. Das entspricht tatsächlich der Beobachtung, daß sich Wasserstoffatome der 8-Methylgruppe schneller austauschen lassen

¹⁶ J. Kobe, B. Stanovnik und M. Tišler, *Tetrahedron* **24**, 239 (1968).

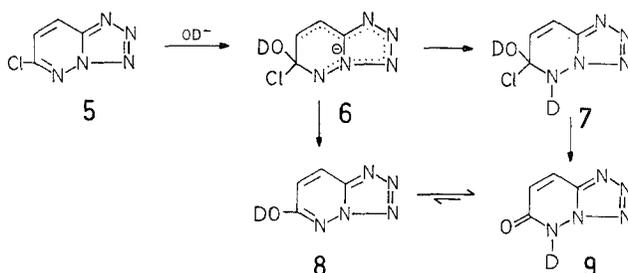
¹⁷ R. A. Abramovitch, M. Saha, E. Smith und R. T. Coultts, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 1537 (1967).

¹⁸ J. A. Zolietwicz und J. Grabe, Abstracts 155th Natl. Meeting of the ACS, April 1968, p. 128.

¹⁹ W. Adam, A. Grimison und R. Hoffmann, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 2590 (1969).

als die der 7-Methylgruppe der entsprechenden *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazine. Im ersten Fall befindet sich die Methylgruppe in *para*-Stellung zu N-5; der Fall ist vergleichbar mit der bekannten Beobachtung, daß bei Methylpyridinen die 4-Methyl-Verbindung die höchste Reaktivität aufweist.

Beim basenkatalysierten Austausch ist jedoch noch ein anderer Mechanismus denkbar, insbesondere im Hinblick auf die relativ leichte nukleophile Substituierbarkeit der Azolopyridazine. Z. B. könnte die Reaktion beim 6-Chlorotetrazolo[1.5-*b*]pyridazin (**5**) über ein als Zwischenstufe gebildetes Addukt (**6**) verlaufen und dann über **7** oder **8** zu **9** führen.



Einen solchen Reaktionsverlauf kann man aber sofort ausschließen, da bei **6** das Chloratom eine viel leichter austretende Gruppe als die OH-Gruppe ist. Außerdem führt dieser Reaktionsweg zu einem Substitutionsprodukt (**9**), dessen Entstehung wir bei unseren Versuchen überhaupt nicht nachweisen konnten. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Pyridin selbst die Wasserstoffatome an Stellungen 4 und 5 erst unter ziemlich drastischen Bedingungen (150° , 5 Std.) austauscht³.

Bei 1-Methyl-*s*-triazolo[4.3-*b*]pyridaziniumjodid war der basenkatalysierte Austausch nicht meßbar und auch die verwandte 2,8-Dimethyl-*s*-triazolo[4.3-*b*]pyridazinium-Verbindung stellt einen besonderen Fall dar. Hier erfolgt in Anwesenheit der Base schon bei 5° in 5 Min. eine Ringöffnung des ankondensierten Triazol-Ringes; dabei entsteht neben der Verbindung **10** auch 4-Methyl-3-methylhydrazinopyridazin, deuteriert in der Seitenkette (**11**), was aus dem NMR-Spektrum ersichtlich ist.



Wenn dieselbe Reaktion bei 35° durchgeführt wurde, blieben nach 5 Min. nur noch 18% der Ausgangssubstanz unverändert, die beiden Pyridazine **10** und **11** entstanden aber in einem Verhältnis von ungefähr 1 : 1.

Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden mit Hilfe eines JEOL JNM-C-60HL-Spektrometers bestimmt, wobei als interner Standard das Natriumsalz der Trimethylsilylpropansulfonsäure benutzt wurde.

Die Herstellung der untersuchten Verbindungen wurde in früheren Mitteilungen^{9, 12, 16, 20} beschrieben.

Der pK_a -Wert von *s*-Triazolo[4.3-*b*]pyridazin ($pK_a = 2.3$) wurde potentiometrisch bestimmt.

Zu den Messungen wurden jeweils ungefähr 30 mg der betreffenden Substanz in 0.5 ml D_2O , D_2SO_4 oder NaOD/ D_2O gelöst; 0.5*n*- D_2SO_4/D_2O - bzw. 0.4*n*-NaOD/ D_2O -Lösungen wurden angewandt. Von der so bereiteten Lösung wurde sofort das NMR-Spektrum aufgenommen. Weitere Messungen erfolgten in bestimmten Zeitabständen, wobei die Abnahme der Signalfläche der einzelnen Protonensignale gemessen wurde. Daraus wurden die Konzentrationsänderungen und die Halbwertszeiten des Deuteriumaustausches berechnet. Die Messungen wurden bei verschiedenen Temperaturen, wie aus der Tab. 1 ersichtlich ist, durchgeführt.

Folgende Werte für chemische Verschiebungen und Kupplungskonstanten wurden zusätzlich zu den bereits beschriebenen Verbindungen bestimmt. Verbindung **10**: $\tau = 2.50$ (H-5, dublett. Quartett), 1.31 (H-6, Dublett), 7.68 (4- CH_3 , Dublett), 6.61 (Singlett, N- CH_3); $J_{56} = 5.6$, $J_{5,4-CH_3} = 1.2$. Verbindung **11**: $\tau = 2.50$ (H-5, dublett. Quartett), 1.29 (H-6, Dublett), 7.68 (4- CH_3 , Dublett), 6.77 (N- CH_3 , Singlett); $J_{56} = 5.6$, $J_{5,4-CH_3} = 1.2$. 3-Hydrazino-4-methylpyridazin: $\tau = 2.56$ (H-5, dublett. Quartett), 1.42 (H-6, Dublett), 7.68 (4- CH_3 , Dublett); $J_{56} = 5.6$; $J_{5,4-CH_3} = 1.2$.

²⁰ A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, *Tetrahedron* **24**, 2623 (1968); N. Takahayashi, *J. Pharm. Soc. [Japan]* **75**, 1242 (1955); T. Itai und S. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* **11**, 348 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 8734 (1963); V. Pirc, B. Stanovnik, M. Tišler, J. Marsel und W. W. Paudler, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 639 (1970).