

Homolytische Phenylierung einiger Azolopyridazine

(Pyridazine, 67. Mitt.)

Von

A. Furlan, M. Furlan, B. Stanovnik und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für Organische Chemie der Universität Ljubljana,
Jugoslawien

(Eingegangen am 25. März 1974)

*Homolytic Phenylation of Some Azolopyridazines.
Pyridazines, Pt. 67*

Imidazo[1,2-*b*]-, *s*-Triazolo[4,3-*b*]- and *s*-Triazolo[2,3-*b*]pyridazines and their derivatives were submitted to homolytic phenylation and the reaction mixtures obtained separated by chromatography into individual components which were then identified. Homolytic phenylation takes place preferentially at position 8 of all systems investigated, whereas a lower selectivity was observed for positions 7 and 3.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über homolytische Substitution von Azolopyridazinen^{1, 2} schien es wünschenswert, die Reaktivität einiger Azolopyridazine und die Reihenfolge der Einführung der Phenylgruppen festzustellen. Als Modell-Verbindungen haben wir Imidazo[1,2-*b*]pyridazine (1), *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazine (2) und die kürzlich dargestellten *s*-Triazolo[2,3-*b*]pyridazine (3)³ untersucht*.

Die Bildung der Phenyl-Radikale kann bekanntlich durch Zerfall von Diazo- und verwandten Verbindungen, von Dibenzoylperoxid, oder durch photolytische oder thermische Zerlegung verschiedener phenylsubstituierter Verbindungen erfolgen. Bei unseren Versuchen haben wir die thermische Spaltung von Dibenzoylperoxid in Chlorbenzol oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels benutzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde chromatographisch in die isomeren Phenyl-derivate getrennt (Tab. 1). Auf Grund der aufgenommenen NMR-Spektren (Tab. 2) konnten wir die einzelnen Isomeren identifizieren.

* In den Tabellen ist die Bezeichnung *s*-Triazolo- durchwegs gegen 1,2,4-Triazolo- ersetzt, weil sich Chemical Abstracts seit 1972 der Regelung der IUPAC angeschlossen haben (Red.).

Tabelle 1. Homolytische Phenylierung von Azolopyridazinen^a

Ausgangsverbindung	Reaktionsverlauf nach Methode	Produkte (R_f -Werte)	Schmp., °C	Ausb., %
Imidazol[1,2- <i>b</i>]pyridazin	A	3-Phenyl- (0,64)	113—115	3
		8-Phenyl- (0,50)	118—120	6
2-Phenylimidazol[1,2- <i>b</i>]pyridazin	A	2,7-Diphenyl- (0,50)	168—170	3
		2,X-Diphenyl- (0,70)	68—70	2
6-Chlorimidazol[1,2- <i>b</i>]pyridazin	A	6-Chlor-8-phenyl- (0,32)	106—108	2 ^b
6-Chlor-2-phenylimidazol[1,2- <i>b</i>]pyridazin	A	6-Chlor-2,8-diphenyl- (0,70)	175—177	3
		6-Chlor-2,3,8-triphenyl- (0,38)	213	1
6-Chlor-2-methylimidazol[1,2- <i>b</i>]pyridazin	A	6-Chlor-2-methyl-3-phenyl (0,66)	143—145	3 ^c
1,2,4-Triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	B	8-Phenyl- (0,25)	106—107	2
3-Methyl-1,2,4-triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	B	3,8-Diphenyl- (0,35)	203—205	0,6 ^d
		3-Methyl-8-phenyl- (0,16)	65—66	6,2
3-Phenyl-1,2,4-triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	B	3-Methyl-7,8-diphenyl- (0,26)	143—145	1,2
6-Chlor-1,2,4-triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	B	3,8-Diphenyl- (0,35)	203—205	8,4 ^e
		6-Chlor-8-phenyl- (0,27)	139—141	1,3 ^d
		6-Chlor-7-phenyl- (0,07)	198—200	0,45
		6-Chlor-3,8-diphenyl- (0,31)	240—243	0,2
6-Chlor-3-methyl-1,2,4-triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	B	6-Chlor-3,7,8-triphenyl- (0,09)	192—195	0,11
		6-Chlor-3-methyl-7-phenyl (0,24)	222—225	6,6 ^f
		6-Chlor-3-methyl-8-phenyl (0,33)	170—172	7,2
6-Chlor-3-phenyl-1,2,4-triazolol[4,3- <i>b</i>]pyridazin	B	6-Chlor-3,8-diphenyl- (0,31)	240—243	2,2
1,2,4-Triazolol[2,3- <i>b</i>]pyridazin	A	6-Chlor-3,7-diphenyl- (0,14)	196—197	0,6
		8-Phenyl- (0,60)	138—140	13
		7-Phenyl- (0,50)	95	5
6-Chlor-1,2,4-triazolol[2,3- <i>b</i>]pyridazin	A	6-Chlor-8-phenyl- (0,66)	172—175	17

^a Die Analyse und hochauflösenden Massenspektren sind in Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

^b In Spuren noch Monochlor- und Dichlorbiphenyl anwesend.

^c In Spuren noch ein Diphenyl- ($R_f = 0,74$) und Monophenyl-Derivat ($R_f = 0,85$) anwesend.

^d Aus dem Gemisch konnten Spuren einer Monophenyl-Verbindung ($R_f = 0,15$, $M^+ = 196$) mit Schmp. 132° isoliert werden. Wegen Substanzmangels konnte die Struktur nicht aufgeklärt werden.

^e In Spuren eine nichtidentifizierte Diphenyl-Verbindung anwesend.

^f In Spuren 6-Chlor-7,8-diphenyl-3-methyl-Verbindung anwesend.

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen (τ) und Kopplungskonstanten von Azolopyridazinen

Verbindungen	τ -Werte und J (Hz) (Lösungsmittel CDCl_3 , TMS als interner Standard)
Imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine:	
3-Phenyl-	2,05 (s, H-2), 1,67 (dd, H-6), 2,92 (dd, H-7), 2,60 (dd, H-8), 1,87 und 2,52 (m, 3- <i>Ph</i>); $J_{6,7} = 4,5$, $J_{7,8} = 9,0$, $J_{6,8} = 1,5$
8-Phenyl-	2,05 (d, H-2), 1,98 (d, H-3), 1,45 (d, H-6), 2,67 (d, H-7), 2,0 und 2,60 (m, 8- <i>Ph</i>); $J_{2,3} = 1,5$, $J_{6,7} = 4,2$
6-Chlor-8-phenyl-	2,26 (d, H-2), 2,12 (d, H-3), 2,92 (s, H-7), 1,97 und 2,58 (m, 8- <i>Ph</i>); $J_{2,3} = 1,0$
2,7-Diphenyl-	1,83 (s, H-3), 1,67 (d, H-6), 1,85 (d, H-8), 2,10 und 2,60 (m, 2- und 7- <i>Ph</i>); $J_{6,8} = 1,5$
6-Chlor-2,8-diphenyl-	1,85 (s, H-3), 2,83 (s, H-7), 2,10 und 2,60 (m, 2- und 8- <i>Ph</i>)
6-Chlor-2-methyl-3-phenyl-	3,10 (d, H-7), 2,12 (d, H-8), 7,43 (s, 2- <i>Me</i>), 2,60 (m, 3- <i>Ph</i>); $J_{7,8} = 9,0$
6-Chlor-2,3,8-triphenyl-	2,67 (m, H-7, 2-, 3- und 8- <i>Ph</i>)
1,2,4-Triazol[4,3- <i>b</i>]pyridazine:	
8-Phenyl-	0,90 (s, H-3), 1,67 (d, H-6), 2,80 (d, H-7), 1,75 und 2,55 (m, 8- <i>Ph</i>); $J_{6,7} = 4,6$
3,8-Diphenyl-	1,57 (d, H-6), 2,76 (d, H-7), 1,70 und 2,5 (m, 3- und 8- <i>Ph</i>); $J_{6,7} = 4,5$
3-Methyl-8-phenyl-	1,74 (d, H-6), 2,92 (d, H-7), 7,19 (s, 3- <i>Me</i>), 1,85 und 2,10 (m, 8- <i>Ph</i>); $J_{6,7} = 4,5$
3-Methyl-7,8-diphenyl-	1,62 (s, H-6), 7,20 (s, 3- <i>Me</i>), 1,75 und 2,60 (m, 7- und 8- <i>Ph</i>)
6-Chlor-7-phenyl-	0,96 (d, H-3), 2,02 (d, H-8), 2,55 (s, 7- <i>Ph</i>); $J_{3,8} = 0,5$ Hz
6-Chlor-8-phenyl-	1,05 (s, H-3), 2,83 (s, H-7), 1,8 und 2,05 (m, 8- <i>Ph</i>)
6-Chlor-3,7-diphenyl-	2,0 (s, H-8), 1,50 und 2,50 (m, 3- <i>Ph</i>), 2,55 (s, 7- <i>Ph</i>)
6-Chlor-7,8-diphenyl-	2,58 (s, H-7), 1,50 und 2,33 (m, 3- und 8- <i>Ph</i>)
6-Chlor-3-methyl-8-phenyl-	2,81 (s, H-7), 7,20 (s, 3- <i>Me</i>), 1,75 und 2,50 (m, 8- <i>Ph</i>)
6-Chlor-3-methyl-7-phenyl-	2,15 (s, H-8), 7,17 (s, 3- <i>Me</i>), 2,60 (s, 7- <i>Ph</i>)
1,2,4-Triazol[2,3- <i>b</i>]pyridazine:	
7-Phenyl-	1,45 (s, H-2), 1,45 (d, H-6), 1,67 (d, H-8), 2,55 (m, 7- <i>Ph</i>); $J_{6,8} = 1,5$
8-Phenyl-	1,55 (s, H-2), 1,52 (d, H-6), 2,53 (d, H-7), 1,90 und 2,65 (m, 8- <i>Ph</i>); $J_{6,7} = 5,0$
6-Chlor-8-phenyl-	1,55 (s, H-2), 2,50 (s, H-7), 1,35 und 2,50 (m, 8- <i>Ph</i>)

s = Singlett; d = Dublett; dd = dublettiertes Dublett; m = Multipllett.

Bei Anwendung einer äquivalenten Menge von Dibenzoylperoxid wurde Imidazo[1,2-*b*]pyridazin in Stellungen 8 und 3 angegriffen; das Reaktionsgemisch bestand aus 8- und 3-Phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazin im Verhältnis 2:1. Bei 6-Chlorimidazo[1,2-*b*]pyridazin konnten wir nur die 8-Phenylverbindung isolieren, während bei den entsprechenden 2-Methyl- oder 2-Phenylanalogen die Reaktion auch in Stellung 3 verläuft — zum Unterschied von der homolytischen Methylierung, bei der keine homolytische Substitution am Imidazolring beobachtet wurde¹. Ferner sei erwähnt, daß bei 1-Methylpyrazol und 1-Methylimidazol die Substitution durch Phenylradikale vorwiegend in Stellung 5 bzw. 2 erfolgt^{4, 5}. Die Reaktivität von Pyridin für Phenylradikale ist etwas größer als die von Benzol, die Substitution erfolgt vorwiegend in Stellung 2⁶. Beim Pyridazin erfolgt jedoch die homolytische Monophenylierung ausschließlich in Stellung 4^{7, 8}. Im allgemeinen ist für die homolytische Arylierung von Heterocyclen eine kleine Selektivität charakteristisch, und der Einfluß des Heteroatoms auf die Reaktivität gegen Arylradikale ist relativ unbedeutend^{9, 10}.

Auch bei *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazinen handelt es sich um einen primären Angriff auf die Stellung 8, da bei der Stammverbindung die 8-Phenyl- und 3,8-Diphenylverbindung im Verhältnis 3,3:1 entstehen. Wenn man Stellung 3 mit einem Substituenten (Phenyl oder Methyl) blockiert, verläuft die Reaktion auch in Stellung 7 relativ leicht. Dieselbe Reaktivität konnten wir neulich auch bei der photochemischen Alkylierung durch Alkohole feststellen, wobei *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin nur in 7- und 8-substituierte Derivate übergeführt wurde¹¹. Bei den isomeren *s*-Triazolo[2,3-*b*]pyridazinen konnten wir jedoch nur die Substitution am Pyridazinring feststellen, wobei wieder Stellung 8 zuerst angegriffen wird. So entstehen bei der Phenylierung der Stammverbindung die 7- und 8-Phenyl-Isomeren im Verhältnis 1:2,6.

In keinem der erwähnten Fälle konnten wir die Substitution durch Phenylradikale in Stellung 6, das ist ortho zum Pyridazinringstickstoff feststellen. Bei höheren Konzentrationen des Phenylierungsreagens erhält man bekanntlich bei Azinen bevorzugt die zum Ringstickstoff *o*-substituierten Produkte. Das kann als Folge eines intermediär entstandenen 1-Phenylazoazinium-Ions, welches eine größere Reaktivität aufweist, gedeutet werden^{4, 5, 12, 13}. In Analogie mit der Bildung von quartären Azolopyridazinium-Salzen^{14, 15} sollte auch bei den untersuchten Verbindungen der Angriff in Stellung 1 erfolgen, was dann bei Imidazo[1,2-*b*]pyridazinen nach obiger Deutung zu 2-Phenylderivaten führen würde. Solche Verbindungen konnten aber nicht festgestellt werden; im Imidazolring verläuft die Reaktion lediglich in Stellung 3.

Für die Aufnahmen von hochauflösenden Massenspektren sind wir Herrn Dr. V. Kramer vom Institut J. Stefan zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt. Die NMR-Spektren wurden mit Hilfe eines JEOL JNM-C-60 HL-Apparates aufgenommen (TMS als interner Standard). Die Aufnahme von Massenspektren erfolgte mittels eines Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6L- oder eines CEC-21-110 C-Massenspektrometers.

Ausgangsmaterialien: Folgende Verbindungen wurden nach bereits beschriebenen Verfahren dargestellt: *s*-Triazolo[4,3-*b*]pyridazin¹⁶ und seine 3-Methyl-,² 6-Chlor-3-methyl- und 6-Chlor-3-phenylderivate¹⁷, Imidazo[1,2-*b*]pyridazin¹⁸ und sein 6-Chlor-,¹⁹ 6-Chlor-2-methyl- und 6-Chlor-2-phenyl-,²⁰ 2-Phenyl-,²¹ bzw. 2-Methylderivat¹⁴, und *s*-Triazolo[2,3-*b*]pyridazin³ bzw. sein 6-Chlorderivat³.

1. 3-Phenyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin

Eine Lösung von 1,3 g 6-Chlor-3-phenyl-*s*-triazolo[4,3-*b*]pyridazin¹⁷ in 30 ml Methanol + 5 ml konz. wäßr. NH₃ wurde nach Zugabe von 0,3 g 5proz. Pd/C in H₂-Atmosphäre bei Zimmertemp. gerührt. Nach Aufnahme der berechneten Menge H₂ wurde filtriert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und die Verbindung abfiltriert. Schmp. (aus Äthanol + N,N-Dimethylformamid, 3 : 1) 135–136°, Ausb. 0,91 g.

NMR-Spektrum (CDCl₃): $\tau = 1,60$ (dd, H-6), 2,90 (dd, H-7), 1,90 (dd, H-8), 1,50 und 2,60 (m, 3-Ph); $J_{6,7} = 4,5$, $J_{7,8} = 9,5$, $J_{6,8} = 1,5$ Hz.

2. Homolytische Phenylierung von Azolopyridazinen

Methode A: Äquimolare Mengen von Dibenzoylperoxid und des entsprechenden Azolopyridazins (0,02 Mol) wurden in 7 ml Chlorbenzol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels DC getrennt (Merek DC-Fertigplatten, Aluminiumoxid Typ E, 0,25 mm, Chlorbenzol zur Entwicklung, Methanol zur Elution).

Methode B: Äquimolare Mengen von Dibenzoylperoxid und des entsprechenden Azolopyridazins (0,02 Mol) wurden langsam auf 150° erhitzt. Nach beendeter lebhafter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in Äthanol gelöst und filtriert. Die Lösung wurde eingedampft, auf DC-Fertigplatten aufgetragen und chromatographisch aufgetrennt (Merek DC-Fertigplatten Aluminiumoxid F-254, Typ E, 0,25 mm, Lösungsmittel: Toluol—CHCl₃ 10 : 3; Methanol oder CHCl₃ zur Elution).

Literatur

- ¹ A. Pollak, B. Stanovnik und M. Tišler, Tetrahedron **24**, 2623 (1968).
- ² M. Japelj, B. Stanovnik und M. Tišler, Mh. Chem. **100**, 671 (1969).
- ³ S. Polanc, B. Verček, B. Stanovnik und M. Tišler, Tetrahedron Letters **1973**, 1677.
- ⁴ B. M. Lynch und H. S. Chang, Tetrahedron Letters **1964**, 617.

- ⁵ *B. M. Lynch* und *H. S. Chang*, *Tetrahedron Letters* **1964**, 2965.
- ⁶ *G. Vernin*, *H. J. M. Dou* und *J. Metzger*, *Bull. soc. chim. France* **1972**, 1173.
- ⁷ *H. J. M. Dou* und *B. M. Lynch*, *Bull. soc. chim. France* **1966**, 3815.
- ⁸ *C. M. Atkinson* und *C. J. Sharpe*, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3040.
- ⁹ *F. Minisci* und *O. Porta*, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry* (*A. R. Katritzky* und *A. J. Boulton*, Hrsg.), Vol. **16**, S. 123. New York: 1974.
- ¹⁰ *R. O. C. Norman* und *G. K. Rodda*, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry* (*A. R. Katritzky*, Hrsg.), Vol. **2**, S. 131. New York: 1963.
- ¹¹ *J. S. Bradshaw*, *M. Tišler* und *B. Stanovnik*, *J. Org. Chem.* **39**, 793 (1974).
- ¹² *R. A. Abramovitch* und *J. G. Saha*, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2175.
- ¹³ *R. A. Abramovitch* und *J. G. Saha*, *Tetrahedron Letters* **1963**, 301.
- ¹⁴ *M. Japelj*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *J. Heterocyclic Chem.* **6**, 559 (1969).
- ¹⁵ *M. Furlan*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *J. Org. Chem.* **37**, 2689 (1972).
- ¹⁶ *N. Takahayashi*, *J. Pharm. Soc. Japan* **75**, 765 (1956); *Chem. Abstr.* **51**, 1192 (1957).
- ¹⁷ *A. Pollak* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* **22**, 2073 (1966).
- ¹⁸ *J. Kobe*, *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* **24**, 239 (1968).
- ¹⁹ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* **23**, 387 (1967).
- ²⁰ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Tetrahedron* **23**, 2739 (1967).
- ²¹ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Croat. Chem. Acta* **40**, 1 (1968).

Prof. Dr. M. Tišler
Laboratorium für Organische Chemie
Universität Ljubljana
P. O. Box 537
Murnikova 6
YU-61001 Ljubljana
Jugoslawien